

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Herramientas pronósticas en los pacientes con traumatismo
craneoencefálico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Castaño León

Directores

Alfonso Lagares Gómez-Abascal
Pedro Antonio Gómez López

Madrid

Universidad Complutense de Madrid.

Facultad de Medicina.

Departamento de Cirugía.

Programa de Doctorado en Investigación en

Ciencias Médico-Quirúrgicas.



HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS EN LOS PACIENTES CON
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.

Ana María Castaño León.

Directores:

Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal

Dr. Pedro Antonio Gómez López

Madrid, 2019.



D./Dña. Ana María Castaño León
con número de DNI/NIE/Pasaporte 50472480-S, estudiante en el Programa
de Doctorado Ciencias Médico-Quirúrgicas,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis **presentada para la obtención del título de Doctor y**
titulada:

HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS EN LOS PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

y dirigida por: Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal y Dr. Pedro Antonio Gómez López

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 2 de mayo de 2019

Fdo.: Ana María Castaño León

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Univerdad Complutense de Madrid.

Facultad de Medicina.

Departamento de Cirugía.

Programa de Doctorado en Investigación en

Ciencias Médico-Quirúrgicas.



**HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS EN LOS PACIENTES CON
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.**

Memoria presentada para optar al grado de doctor de

D.^a Ana María Castaño León.

Directores:

Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal

Dr. Pedro Antonio Gómez López

Madrid, 2019.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido a hacer posible la realización de esta tesis.

En un merecido primer lugar, a mis directores de tesis los Doctores Alfonso Lagares y Pedro A Gómez. Me han regalado innumerables horas de paciencia, enseñanzas, consejos, ánimo y motivación sin las cuales esta tesis y otros trabajos no hubieran sido posibles. Son para mí un ejemplo de dedicación al paciente e incansable inquietud por continuar mejorando nuestra actividad médico-quirúrgica a través de la investigación.

A mis compañeros y, sobre todo amigos, del servicio de Neurocirugía entre los que se encuentran los Doctores Ramiro Díez Lobato, Juan José Rivas, Antonio Cabrera, Pedro González, Jose Fernández Alen, Ángel Pérez Nuñez, Beatriz Pascual y Luis Jiménez. Me gustaría agradecerles sus consejos, paciencia conmigo fuera y dentro del quirófano y apoyo durante todos estos años desde que empecé a formar parte del servicio.

A los que fueron antiguos residentes, Marta Cicuendez, Igor Paredes, Rafael Martínez Pérez, Pablo M Munárriz y Santiago Cepeda. Todos me han acompañado en este duro pero agradecido viaje que tengo la suerte de seguir compartiendo con algunos de ellos ahora que son todos fantásticos profesionales. Gracias por haberme enseñado, ayudado, protegido y tratado como a su propia hermana.

Al servicio de Neuroradiología del Hospital 12 Octubre, en especial a las Doctoras Ana Ramos y Amaya Hilario, por sus enseñanzas y disponibilidad para realizar e interpretar los estudios de imagen incluidos en esta tesis.

A mi familia, pareja y amigos, por su cariño, apoyo incondicional y respetar las horas de dedicación a esta tesis y a mi actividad como neurocirujana que les he robado a cada uno de ellos. Todos ellos han hecho un gran esfuerzo para que todo lo que me rodea fuera del hospital sea sencillo y fácil.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS EMPLEADOS

AD: Axial diffusivity (difusión axial).

AIS: *Abbreviated Injury Score*.

APO: Apolipoproteína.

APP: *Amyloid precursor protein*.

AUC: *Area under the curve* (área bajo la curva).

BACE1: *β -site APP cleaving enzyme 1*.

BACI: Brazo anterior de la cápsula interna.

BPCI: Brazo posterior de la cápsula interna.

BTF: *Brain Trauma Foundation*.

CC: Cuerpo calloso.

CD: Craniectomía descompresiva.

CE: Cápsula externa.

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos.

CPP: *Cerebral perfusion pressure* (presión de perfusión cerebral).

CRA: Corona radiada anterior.

CRASH: *Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury trial*.

CRP: Corona radiada posterior.

CRS: Corona radiada superior.

CTE: *Chronic traumatic encephalopathy*.

CuCC: Cuerpo del Cuerpo calloso.

DAI: *Diffuse axonal injury* (lesión axonal difusa).

DKI: *Diffusion Kurtosis Imaging*.

DLM: Desplazamiento de línea media.

DTI: *Diffusion tensor imaging* (secuencia tensor de difusión).

DWI: *Diffusion –weighted imaging*.

EsCC: Esplenio del Cuerpo calloso.

FA: *Fractional anisotropy* (anisotropía fraccionada).

FFOI: Fascículo fronto-occipital inferior.

FLAIR: *Fluid-attenuated inversion recovery*.

FLI: Fascículo longitudinal inferior.

FLS: Fascículo longitudinal superior.

FM: Fórceps mayor.

Fm: Fórceps menor.

GCS: *Glasgow coma score* (escala de coma de Glasgow).

GOAT: *Galveston Orientation and Amnesia Test*.

GOS: *Glasgow outcome scale* (escala resultado de Glasgow).

GOSE: *Glasgow outcome scale extended* (escala resultado de Glasgow extendida).

HARDI: *High Angular Resolution Diffusion Imaging*.

HED: Hematoma epidural.

HIC: Hipertensión intracraneal.

HIV: Hemorragia intraventricular.

HSA: Hemorragia subaracnoidea.

HSD: Hematoma subdural.

IC: Intervalo de confianza.

IDC: *International Codification of Diseases* (ver CDC).

IMPACT: *International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury database*.

LAT: Lesión axonal traumática.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LOC: *Loss of consciousness*.

LSR: *Living systematic review*.

MBP: *Myelin basic protein*.

MD: *Mean diffusivity*(difusión media).

MEI: *Major Extracranial Injury*.

MPTP: *Mitochondrial permeability transition pore*.

NF: Neurofilamentos.

OR: *Odd ratio*.

PC: Pedúnculo cerebral.

PGSE: *Pulse Gradient Spin Echo*.

PIC: Presión intracraneal.

PRx: *Pressure Reactivity Index*.

PTA: *Postramatic amnesia*.

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*.

RD: *Radial diffusivity*(difusión radial).

RIC: Rango intercuartílico.

RM: Resonancia Magnética.

RoCC: Rodilla del Cuerpo calloso.

ROI: *Region of interest*(región de interés).

SB. Sustancia blanca.

SBDP: *Spectrin breakdown product*(productos de degradación de la espectrina)

SWI: *Susceptibility-weighted imaging*.

TAI: *Traumatic axonal injury* (lesión axonal traumática).

TC: Tomografía computerizada.

TCDB: *Traumatic coma data bank*.

TCE: Traumatismo craneoencefálico.

UE: Unión Europea.

VBA: *Voxel-based análisis*.

VPP: Valor predictivo positivo.

WLLS: *Weighted Linear Least Squares*.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos.....	i
Glosario e Abreviaturas y acrónimos.....	iii
Índice de contenidos.....	vii
Listado de Tablas.....	xii
Listado de Figuras.....	xv
I. RESUMEN.....	1
1. Castellano.....	2
2. Ingles (<i>Abstract</i>).....	10
II. INTRODUCCIÓN: EL Traumatismo craneoencefálico	18
1. Definición y relevancia.....	19
2. Epidemiología.....	20
2. 1. Incidencia y prevalencia.....	21
2. 2. Mortalidad por TCE.....	25
2. 3. Etiología TCE.....	26
2. 4. TCE en subgrupos de población específicos: ancianos.....	28
2. 5. Cambios en el perfil epidemiológico.....	29
3. Fisiopatología.....	29
3. 1. Daño primario y secundario.....	30
3. 2. Lesión axonal traumática.....	31
3. 2. 1. Perspectiva histórica.....	31
3. 2. 2. Hallazgos anatomo-patológicos.....	32
3. 2. 3. Fisiopatología.....	33
3. 2. 4. El daño axonal mecánico primario o directo.....	34
3. 2. 5. Las cascadas intracelulares y el daño axonal secundario o diferido.....	35
3. 2. 6. Diagnóstico y monitorización de la LAT.....	37
3. 2. 7. Consecuencias de la LAT.....	38
4. Diagnóstico.....	39

4.1. Neuroimagen convencional.....	39
4.1.1. Tomografía computerizada.....	39
4.1.2. Resonancia Magnética convencional.....	39
4.2. Neuroimagen avanzada.....	41
4.2.1. <i>Susceptibility-weighted imaging</i> (SWI).....	41
4.2.2. <i>Diffusion-weighted imaging</i> (DWI) y <i>Diffusion tensor imaging</i> (DTI).....	41
A) ¿Qué es la difusión? Tipos de difusión.....	41
B) ¿Cómo medir la difusión?.....	38
C) La Elipsoide de difusión.....	48
D) Metodología de análisis.....	50
E) Limitaciones del modelo y su interpretación.....	51
F) Correlación entre el DTI y la fisiopatología de la LAT.....	52
G) Asociación entre el DTI y el pronóstico de los pacientes con TCE.....	53
4.2.3. RM Espectroscopía.....	53
5. Métodos de valoración de la evolución tras TCE y análisis de resultados.....	54
6. Pronóstico.....	56
6.1. Factores de riesgo.....	56
6.1.1. Datos del paciente.....	56
6.1.2. Gravedad TCE y lesiones asociadas.....	57
6.1.3. Hallazgos TC cerebral.....	58
6.2. Modelos pronósticos.....	59
 Justificación de la línea de trabajo.....	 63
 III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	 66
 IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	 68
1. Materiales.....	69
1.1. Tipo de estudio.....	69

1.2. Marco temporal de estudio.....	69
1.3. Pacientes.....	69
1.3.1. Criterios de inclusión.....	70
1.3.2. Criterios de exclusión.....	71
1.3.3. Diagrama de flujo de pacientes.....	72
1.4. Definición de variables.....	72
1.4.1. Variables demográficas.....	72
1.4.2. Variables clínicas del TCE.....	73
1.4.3. Variable radiológicas.....	74
1.5. Protocolo de imagen.....	74
1.6. Protocolo de tratamiento.....	74
1.7. Medidas de evolución.....	74
2. Métodos.....	75
2.1. Análisis de imagen.....	75
2.2. Análisis estadístico.....	77
V. RESULTADOS.....	82
Estudio I: Cambio en el perfil demográfico y clínico del paciente con TCE grave en los últimos 25 años (1987-2012).....	83
a. Artículo: Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base.....	84
b. Resultados principales.....	95
Estudio II: Validación externa de los modelos pronósticos IMPACT y “CRASH refitted”.....	104
a. Artículo: Predicting Outcomes after Severe and Moderate Traumatic Brain Injury: An External Validation of Impact and Crash Prognostic Models in a Large Spanish Cohort.....	105
b. Resultados principales.....	114

Estudio III: Análisis de las características del DTI durante la fase subaguda precoz.....	122
a. Artículo: What Can Be Learned from Diffusion Tensor Imaging from a Large Traumatic Brain Injury Cohort?: White Matter Integrity and Its Relationship with Outcome.....	123
b. Resultados principales.....	135
Estudio IV: Análisis longitudinal del DTI.....	150
a. Artículo: Longitudinal Analysis of Corpus Callosum Diffusion Tensor Imaging Metrics and its Association with Neurological Outcome.....	151
b. Resultados principales.....	169
VI. DISCUSIÓN.....	193
1. Cambio en el perfil demográfico y clínico del paciente con TCE grave en los últimos 25 años (1987-2012).....	194
2. Validación externa de los modelos pronósticos IMPACT y “CRASH refitted”.....	201
3. Análisis de las características del DTI durante la fase subaguda precoz.....	207
4. Análisis longitudinal del DTI.....	212
VII. CONCLUSIONES.....	219
VIII. ANEXOS.....	221
1. Estudios poblacionales sobre la epidemiología del TCE.....	222
2. Clasificaciones de los hallazgos en la TC cerebral.....	225
3. Clasificaciones de los hallazgos LAT en la RM cerebral convencional.....	227
4. Pros y contras de la secuencia DTI.....	228
5. Ventajas e inconvenientes de los distintos métodos de análisis del DTI.....	229
6. Escala GOSE.....	231
7. Características de los modelos pronósticos con validación externa que han sido desarrollados tras la publicación de las guías de la BTF.....	232
8. Coeficientes de regresión logística e intersecciones de los subtipos del modelo IMPACT validado.....	234

9. Coeficientes de regresión logística e intersecciones de los subtipos del modelo "CRASH refitted" validado.....	235
10. Otros trabajos relacionados publicados durante la elaboración de esta tesis.....	236
11. Permisos de Copyright.....	258
12. Premios y reconocimientos.....	263
 IX. BIBLIOGRAFÍA.....	 266

LISTADO DE TABLAS

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN: El Traumatismo craneoencefálico	18
Tabla 1. Revisiones sistemáticas sobre la epidemiología TCE en Europa.....	24
Tabla 2. Características predictoras y variable resultados de los modelos IMPACT y CRASH.....	61
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	66
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	68
V. RESULTADOS.....	82
Estudio I:	83
Tabla 3. Edad y sexo de los pacientes atendidos en cada periodo de tiempo.....	96
Tabla 4. Tiempos medios de traslado desde el lugar del TCE hasta el ingreso en nuestro centro para cada periodo.....	100
Tabla 5. Frecuencia absoluta y relativa de cada categoría de la situación pupilar y respuesta motora para cada periodo.....	101
Tabla 6. Frecuencia absoluta y relativa de cada tipo de deterioro según el tiempo transcurrido entre el TCE y el deterioro para cada periodo.....	102
Tabla 7. Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con hipotensión o hipoxia para cada periodo.....	103
Estudio II:	104
Tabla 8. Características de los pacientes de las series de desarrollo del IMPAC y CRASH y la cohorte del Hospital 12 de Octubre.....	116
Tabla 9. Valor del estadístico p obtenido de las comparaciones de la frecuencia de los distintos factores pronósticos entre las series de desarrollo de los modelos y la de validación.....	116

Tabla 10. Medidas de la capacidad de discriminación de mortalidad y pronóstico desfavorable de cada modelo antes y después de la aplicación de correcciones.....	117
Tabla 11. Medidas de rendimiento global sobre mortalidad y pronóstico desfavorable de cada modelo antes y después de la aplicación de correcciones..	118
Tabla 12. Medidas de calibración sobre mortalidad y pronóstico desfavorable de cada modelo antes y después de la aplicación de correcciones.....	118
 Estudio III:	122
Tabla 13. Características demográficas, clínicas, neuroimagen y evolución de los pacientes.....	140
Tabla 14. Valores de los CCI intra- e interobservador para cada haz de sustancia blanca.....	141
Tabla 15. La mediana y el rango intercuartílico del valor de FA en cada uno de los haces de sustancia blanca.....	142
Tabla 16. Índices de correlación rho de Spearman entre la FA de los distintos haces y la evolución de los pacientes.....	145
Tabla 17. Capacidad discriminativa de pronóstico desfavorable en tres momentos distintos para los principales haces de sustancia blanca estudiados.....	149
 Estudio IV:	150
Tabla 18. Características demográficas, clínicas, neuroimagen y evolución de los pacientes.....	169
Tabla 19. Mediana y rango intercuartílico de los valores de FA de las tres porciones del CC en los distintos periodos de tiempo tras TCE estudiados.....	173
Tabla 20. mediana y rango intercuartílico de los valores de AD y RD (mm^2/s) de las tres porciones del CC en los distintos periodos de tiempo tras TCE estudiados..	174
Tabla 21. Medianas y rangos intercuartílicos de los valores de FA, AD y RD de las tres porciones del CC medidos en el periodo 2 para cada una de las categorías del GOSE establecido a los 6 meses del TCE.....	178

Tabla 22. Las medianas y rangos intercuartílicos de los valores de FA de las tres porciones del CC medidos en el periodo 3 para cada una de las categorías del GOSE establecido a los 12 meses del TCE.....	179
Tabla 23. Mediana de la diferencia de FA (intervalo intercuartílico entre paréntesis) y porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación, para cada una de las porciones del CC entre los distintos periodos de tiempo.....	182
Tabla 24. La mediana de la diferencia de AD y RD (intervalo intercuartílico entre paréntesis) y porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación, para cada una de las porciones del CC entre los distintos periodos.....	183
Tabla 25. Mediana de diferencia de FA, AD y RD con su rango intercuartílico entre paréntesis y el porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación para cada categoría del GOSE a los 6 meses del TCE.....	186
Tabla 26. Mediana de diferencia de FA, AD y RD con su rango intercuartílico entre paréntesis y el porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación para cada categoría del GOSE a los 12 meses del TCE.....	190
 VI. DISCUSIÓN.....	193
Tabla 27. Comparación entre nuestra serie de pacientes durante el último periodo de estudio (2005-2012) y otros estudios observacionales sobre TCE grave	198
Tabla 28. Características de trabajos previos en los que se ha estudiado la validez externa del modelo IMPACT.....	203
 VII. CONCLUSIONES.....	219
 VIII. ANEXOS.....	221

LISTADO DE FIGURAS

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN: El Traumatismo craneoencefálico	4
Figura 1: Esquema sobre la fisiopatología de la lesión axonal secundaria.....	37
Figura 2. Tipos de difusión.....	43
Figura 3. Ejes de los gradientes de difusión.....	45
Figura 4. Efecto de los movimientos de las moléculas en un experimento con aplicación de dos gradientes.....	46
Figura 5. Elipsoide de difusión y matriz del Tensor de difusión.....	48
Figura 6. Correspondencia de los tipos de difusión en los parámetros del DTI.....	50
Figura 7. Línea de trabajo de esta tesis.....	65
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	66
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos.....	72
Figura 9. Metodología ROI.....	76
Figura 10. Mapas de FA de los distintos haces de sustancia blanca analizados.....	77
V. RESULTADOS.....	82
Estudio I:	83
Figura 11. Distribución anual (1987-2012) del número de casos de TCE grave.....	95
Figura 12. Porcentaje de pacientes de cada género según el rango de edad.....	96
Figura 13. Pirámides de población según edad y género para cada periodo de tiempo.....	96
Figura 14. Pirámides de población según edad y género para cada mecanismo lesional.....	97
Figura 15. Frecuencia relativa de cada mecanismo lesional para cada uno de los tres periodos de estudio.....	98

Figura 16. Frecuencia relativa de cada tipo de accidente de tráfico en el total de casos de accidentes de tráfico para cada uno de los tres periodos.....	98
Figura 17. Relación entre los hallazgos de la TC y el mecanismo lesional.....	99
Figura 18. Frecuencia relativa de cada tipo de deterioro en función del tiempo transcurrido desde el TCE.....	102
Figura 19. Frecuencia relativa de cada tipo de deterioro para cada periodo.....	103
 Estudio II.....	 104
Figura 20. Curvas de calibración del proceso de validación externa del modelo IMPACT.....	119
Figura 21. Curvas de calibración del proceso de validación externa del modelo “CRASH refitted”	120
 Estudio III.....	 122
Figura 22. Diagramas de caja con la distribución de los valores de FA para cada uno de los haces de sustancia blanca estudiados y para cada subgrupo de pacientes.....	143
Figura 23. Diagrama de cajas con la distribución de la FA media de todo el Cuerpo calloso en los sujetos sin (izquierda) y con afectación (derecha) según la RM convencional.....	144
Figura 24. Gráfico ggplot sobre el análisis de correlación entre distintas variables y la evolución a los 12 meses del TCE.....	146
Figura 25. Representación gráfica de los índices de correlación rho de Spearman entre la FA de los distintos haces y la evolución de los pacientes en tres momentos distintos.....	147
Figura 26. Análisis gráfico probabilístico.....	148
 Estudio IV:	 150
Figura 27. Diagramas de cajas sobre la distribución de los valores de FA de las tres porciones del Cuerpo calloso en cada periodo de tiempo y subtipo de paciente.....	176

Figura 28. Diagramas de cajas sobre la distribución de los valores de FA de las tres porciones del Cuerpo calloso en el periodo 2 (superior) y 3 (inferior) para cada categoría del GOSE.	180
Figura 29. Representación gráfica de las modificaciones longitudinales de los parámetros del DTI del Cuerpo calloso.....	184
Figura 30. Diagramas de cajas del porcentaje de cambio del valor de FA de las porciones del CC entre el periodo 1 al 2 para cada una de las 4 categorías del GOSE a los 6 meses del TCE.....	187
Figura 31. Representación gráfica de las modificaciones longitudinales de los parámetros del DTI del Cuerpo calloso para las categorías extremas del GOSE a los 6 meses.....	188
Figura 32. Diagramas de cajas del porcentaje de cambio del valor de FA de las porciones del CC entre el periodo 1 al 3 y 2 al 3 para cada una de las 4 categorías del GOSE a los 12 meses del TCE.....	191
 VI. DISCUSIÓN.....	 193
 VII. CONCLUSIONES.....	 219
 VIII. ANEXOS.....	 221
 IX. BIBLIOGRAFÍA.....	 266

Resumen

RESUMEN

1. Castellano

“Herramientas pronósticas en los pacientes con traumatismo craneoencefálico”

Introducción:

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un problema de salud mundial muy importante debido a su alta prevalencia, afectar a población de cualquier edad y lugar del mundo y las consecuencias que genera, tanto en los pacientes que lo sufren como a sus familiares cercanos. A pesar de las dificultades para realizar estudios sobre su epidemiología, existen algunos datos sobre el posible cambio que se ha producido en las características demográficas y clínicas del paciente con TCE en países desarrollados en las últimas décadas. La predicción del pronóstico de los pacientes con TCE es importante a la hora de tomar decisiones clínicas, proporcionar información a los familiares y mejorar el diseño de futuros ensayos clínicos. Los dos modelos más frecuentemente empleados son *Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury* (IMPACT) y *Corticosteroid Randomization After Significant Head injury* (CRASH). Sin embargo, no es frecuente que estos modelos se validen antes de su uso rutinario en poblaciones, a pesar de ser distintas a la cohorte de desarrollo. Además, la modificación del perfil del paciente con TCE requiere que los modelos sean revalidados cada cierto tiempo. Por otro lado, la lesión axonal traumática (LAT), es una causa principal de morbi-mortalidad en los pacientes con TCE moderado-grave, especialmente en aquellos que no asocian lesiones intracraneales con efecto masa. La caracterización de la LAT mediante técnicas de neuroimagen convencional es limitada por su infrecuente asociación con áreas de edema o petequias. Una técnica más novedosa denominada *Diffusion tensor imaging* (DTI) es capaz de estudiar la difusión de las moléculas de agua tisular en las distintas direcciones del espacio y, a través de un modelo matemático complejo, inferir la integridad de tejidos muy organizados como la sustancia blanca (SB) cerebral. La información obtenida del DTI en pacientes con TCE de distinta gravedad parece ser suficiente para diferenciarlos de los sujetos sanos. La relación de las distintas variables del DTI con la evolución de los pacientes tiene una evidencia débil por las

limitaciones de los estudios realizados en cuanto al número de casos, heterogeneidad de los pacientes y protocolos de imagen y los métodos de análisis empleados.

Hipótesis y objetivos:

Nuestra hipótesis de trabajo es que se ha producido un cambio significativo en la epidemiología del TCE moderado y grave en las últimas décadas por cambios tanto en la demografía de nuestra sociedad como por otros aspectos. Los modelos pronósticos clásicos IMPACT y CRASH continúan ofreciendo información válida sobre el pronóstico de estos enfermos. Las nuevas técnicas de RM como el DTI permiten caracterizar mejor la extensión de la LAT y añaden información adicional sobre el pronóstico de estos pacientes. Las lesiones identificadas en el DTI no son estáticas sino que se modifican en el tiempo.

Los objetivos principales de esta tesis son:

1. Evaluar si se ha producido una modificación en el perfil epidemiológico del paciente con TCE grave atendido en nuestro centro en los últimos 25 años.
2. Realizar un proceso de validación externa de los modelos pronósticos IMPACT y CRASH en nuestra amplia cohorte de pacientes con TCE grave y moderado.
3. Demostrar si la secuencia DTI es una herramienta útil para caracterizar la afectación de la integridad de la SB de los pacientes con TCE grave y moderado.
4. Determinar si en los pacientes con TCE grave y moderado la LAT del Cuerpo calloso experimenta cambios durante la evolución a largo plazo y si el cambio en la misma tiene relación con el resultado final de los pacientes.

Materiales y Métodos:

Se recogieron todos los pacientes atendidos en el Hospital 12 de Octubre de forma consecutiva entre los años 1987-2017 que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: ≥ 15 años, TCE no penetrante, moderado-grave según GCS < 13 puntos tras medidas de resucitación o ausencia de otros factores que puedan alterar el nivel de alerta, ser atendidos y obtener una TC en las primeras 48h tras el TCE. Esta

cohorte se ha analizado de manera retrospectiva: para el primer trabajo se ha estudiado el subgrupo de TCE grave y el periodo 1987-2012 que se dividió de forma arbitraria en tres periodos equivalentes de tiempo (1987-1995, 1996-2004 y 2005-2012). Las características demográficas y clínicas de los pacientes de estos tres periodos se han comparado entre sí. Para el segundo trabajo se ha estudiado el subgrupo de TCE moderado-grave del periodo 1993- 2013. Se ha realizado un proceso de validación externa de los modelos IMPACT y "CRASH refitted" determinando los índices de discriminación, calibración, y rendimiento general de cada modelo para la predicción de mortalidad y pronóstico desfavorable. Se han aplicado correcciones por diferencias en las características de los pacientes (*case-mix*) y reajuste (*refitted*). Finalmente, para el tercer y cuarto trabajo se ha estudiado el periodo 2008-2017. En este periodo, 742 pacientes con TCE moderado y grave fueron admitidos en nuestro centro y de esta cohorte de pacientes hemos seleccionado 217 pacientes a los cuales se les realizó estudio con RM-DTI con 25 direcciones durante la fase subaguda (primeras 6 semanas) tras el TCE. A 118 pacientes se les realizó estudio de control a los 6 y/o 12 meses tras el TCE. El estudio de las características del DTI (FA, AD, RD) se ha realizado siguiendo la metodología ROI para 28 haces de SB. Un grupo de 58 sujetos sanos, ajustados por edad y sexo con la cohorte de TCE, fue estudiado mediante el mismo protocolo de imagen para ser usado como grupo control. Se han empleado pruebas no paramétricas y un análisis gráfico probabilístico para analizar las características del DTI y su relación con distintas categorías demográficas, clínicas, radiológicas y evolución de los pacientes. En el estudio longitudinal de las características del DTI en el Cuerpo calloso (CC) se han empleado pruebas no paramétricas para muestras pareadas y se ha añadido también un análisis mediante regresión ordinal para determinar la relación entre distintas características del paciente, incluyendo el análisis longitudinal de las variables del DTI, y el pronóstico de los pacientes a los 12 meses del TCE.

Resultados:

Los principales hallazgos del primer estudio fueron: 1) Detección de una reducción del 13% en el número de casos de TCE grave entre el primer y tercer período de

estudio; 2) Un aumento en la edad media de los pacientes de 35 años en el primer período a 43 años en el tercer período; 3) Aunque el TCE grave es más frecuente en los hombres, el número de casos en cada género se iguala en las últimas décadas de la vida; 4) Se ha producido un cambio en el mecanismo lesional debido a una reducción en el porcentaje de casos de TCE debido a accidentes de tráfico (de 76% a 55% entre el primer y tercer período), especialmente si los vehículos de 4 ruedas estaban involucrados. Por el contrario, el número de casos por caídas desde la propia altura del paciente ha experimentado un crecimiento significativo, especialmente en mujeres de edad avanzada. En este contexto, los hallazgos de la TC más frecuentes fueron el hematoma subdural y las contusiones. 5) Se ha detectado un aumento en el porcentaje de casos en los que la respuesta motora no se pudo evaluar debido a las mejoras en la atención extrahospitalaria (intubación temprana y uso de sedantes y medicamentos relajantes musculares). En el segundo trabajo, hemos confirmado la validez externa de los modelos pronósticos IMPACT y "CRASH refitted". Los índices de discriminación fueron excelentes para ambos pronósticos y modelos con valores de AUC 0.78-0.87, superiores a los obtenidos en las cohortes de desarrollo de los modelos. Las características de las curvas de calibración demostraron que el modelo IMPACT, en general, ofrece predicciones optimistas con respecto a la evolución observada; mientras que el modelo "CRASH refitted" proporciona predicciones pesimistas. Del análisis de las características del DTI en la fase subaguda temprana (mediana de 21 días entre el TCE y el estudio DTI) podemos destacar que cuando se comparan los pacientes con controles sanos, independientemente de la gravedad del TCE, se detectaron valores de FA significativamente menores en prácticamente los 28 haces de SB estudiados. Además, este descenso de FA fue más marcado en el subgrupo de pacientes con TCE grave con respecto al subgrupo de TCE moderado en el caso de las tres porciones del CC, brazo posterior de la Cápsula interna (BPCI), Cápsula externa, Cíngulo y ambos pedúnculos cerebrales (PC). Se han encontrado asociaciones significativas entre los valores de FA y algunas características demográficas (edad), clínicas (gravedad TCE, hipertensión intracraneal) y de neuroimagen convencional (presencia de hemorragia intraventricular). También, se ha comprobado la relación de los valores de FA,

especialmente del CC, BPCI, Cíngulo y PC con la evolución de los pacientes a largo plazo. Adicionalmente, se han confirmado las limitaciones de la RM convencional para detectar y caracterizar la LAT tras TCE.

Nuestro análisis longitudinal de la FA, AD y RD del CC ha confirmado que existen cambios dinámicos en las características del DTI de las tres porciones del CC, aunque los valores de FA y AD continuaron siendo inferiores y los valores de RD superiores a los controles sanos. El comportamiento del valor de FA a lo largo del tiempo viene determinado por modificaciones del valor de AD (lesión del axón) en una primera fase (6 primeros meses) mientras que el valor de RD (lesión mielina) sufre un proceso de cambio más diferido. Cabe destacar que, los pacientes con mala evolución a los 6 meses del TCE presentaron disminuciones adicionales de los valores basales de FA del cuerpo y esplenio del CC entre el periodo 1 y 2 mientras que los pacientes en mejor situación demostraron recuperación parcial de la FA. La disminución progresiva del valor de FA en el primer subgrupo de pacientes se explica por incrementos proporcionales del valor de RD. Aunque la rodilla es la porción del CC que experimentó los cambios más marcados. La recuperación parcial (descenso) de los valores de RD en las porciones posteriores del CC fue el mejor indicador de la evolución favorable de los pacientes. Estos hallazgos fueron confirmados en el análisis de regresión ordinal.

Discusión:

El análisis de nuestra cohorte de pacientes con TCE grave ha confirmado nuestra hipótesis sobre la modificación temporal del perfil epidemiológico y clínico del paciente con TCE grave. Estos hallazgos son congruentes con los descritos por estudios poblacionales de nuestro entorno y ha sido posible debido a que nuestro registro destaca por el número de variables registradas, consistencia en la definición de las mismas, bajo porcentaje de datos ausentes y el amplio número de casos debido a la inclusión consecutiva de pacientes desde 1987. En líneas generales, hemos detectado un descenso en la incidencia de TCE por accidentes de tráfico frente a un incremento en la frecuencia de caídas desde de la propia altura del paciente, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Este cambio evidenciado en el mecanismo lesional se relaciona con el incremento en la edad

media del paciente con TCE grave. Concretamente en España, el descenso en el número de accidentes de tráfico se puede deber en parte al establecimiento de medidas especiales sobre seguridad Vial. Además, un mayor porcentaje de la población con edad avanzada y el incremento de la esperanza de vida explican el incremento del número de casos de TCE en población de edad avanzada. También hemos comprobado una mejoría en el manejo extrahospitalario debido a una reducción del tiempo transcurrido desde el accidente hasta el ingreso en el hospital y a un descenso del porcentaje de traslados secundarios. Consecuentemente, el porcentaje de pacientes que llegan al hospital intubados y bajo los efectos de la medicación sedante y relajante muscular se ha incrementado. Por tanto, la determinación de la gravedad clínica a través de la escala GCS es difícilmente valorable en este nuevo escenario.

A pesar de que las cohortes de desarrollo de los modelos IMPACT y CRASH y nuestra cohorte de 1301 pacientes con TCE moderado y grave no seleccionados son distintas y, del cambio temporal comprobado, estos modelos pronósticos son válidos para establecer el pronóstico a largo plazo de los pacientes en nuestro medio. Sin embargo, cada modelo tiene sus peculiaridades y ambos presentan limitaciones para determinar la evolución de forma individual que deben ser tenidas en cuenta en la práctica clínica habitual. El porcentaje explicado de la evolución del paciente por la información contenida en los modelos más completos (IMPACT *extended* y CRASH *C7*) sigue siendo inferior al 40% por lo que es necesario continuar estudiando la incorporación de nuevas variables, mejorar el desarrollo estadístico de los modelos y realizar una evaluación más completa de todas las esferas afectadas tras TCE.

Un posible candidato es la información sobre la presencia y extensión de la LAT proporcionada por el DTI. Gracias al elevado número de pacientes evaluados durante la fase subaguda temprana mediante DTI, la consistencia obtenida con el método de análisis ROI y el alto número de haces de SB evaluados hemos podido obtener resultados cuya evidencia previa era muy débil. La mayor parte de estudios previos se caracterizan por seleccionar a pacientes sugerentes de sufrir LAT (por el mecanismo lesional o los hallazgos de la RM convencional), número escaso de pacientes y/o controles y heterogeneidad en los tiempos de adquisición

del DTI y protocolos de imagen. Hemos encontrado que el DTI es una herramienta útil para determinar la extensión de la LAT y cómo esta información tiene una enorme importancia por asociarse con características clínicas de interés. Especialmente relevante, ha sido la asociación de la LAT con la hipertensión intracraneal debida a la controversia sobre si los pacientes con lesiones difusas deben ser monitorizados. También ha sido relevante confirmar las limitaciones de la RM convencional para caracterizar este tipo de lesión por lo que recomendamos que la secuencia DTI sea incluida en los protocolos de estudio de los pacientes con TCE moderado y grave siempre que este disponible. No olvidemos señalar que hemos podido determinar la relación entre las características del DTI en la fase subaguda temprana y la evolución de los pacientes a largo plazo, incluso ofreciendo una capacidad para discriminar a los pacientes con evolución desfavorable superior que algunos factores pronósticos clásicos.

Adicionalmente, hemos demostrado que existe un dinamismo en la afectación del CC por la LAT, al menos, hasta 12 meses tras el TCE. Aunque no es posible confirmarlo mediante estudios histopatológicos por tratarse de un estudio clínico, la afectación del axón parece que tiene una tendencia hacia la recuperación más temprana que la afectación de la mielina según el cambio longitudinal de los valores de AD y RD respectivamente. Además, los cambios longitudinales en las características del DTI proporcionaron información útil para diferenciar a los pacientes según su evolución neurológica y la mejoría de la misma. La gran mayoría de autores que han realizado análisis longitudinales sobre las características del DTI describen empeoramientos progresivos de la FA. Por tanto, nuestros hallazgos son novedosos y no conocemos ningún estudio con un número de casos estudiados superior al nuestro ni otros que hayan empleado el análisis regresión ordinal o hayan analizado el cambio en la situación clínica del paciente.

Conclusiones:

1. Hemos confirmado que el perfil epidemiológico y clínico del paciente con TCE grave atendido en nuestro centro ha experimentado un cambio significativo

durante el periodo estudiado (1987-2012). Este cambio del perfil descrito es semejante al descrito en otros países de nuestro entorno (UE).

2. A pesar de las diferencias existentes entre las poblaciones de desarrollo y validación, se ha comprobado la validez externa de los modelos IMPACT y "CRASH refitted" para predecir mortalidad y pronóstico desfavorable a los 6 meses del TCE en nuestra cohorte de pacientes con TCE moderado-grave. Los indicadores de discriminación, rendimiento y calibración resultantes han sido entre adecuados y muy buenos.

3. La secuencia DTI realizada en la fase subaguda temprana tras el TCE es una herramienta útil para caracterizar la afectación de la integridad de la SB de los pacientes con TCE grave y moderado. Los valores de FA en la fase subaguda precoz de la mayoría de los haces de SB estudiados se asocian con la situación neurológica de los pacientes evaluada a los 6 y 12 meses tras el TCE mediante la escala de GOSE.

4. El análisis longitudinal de los datos del DTI del CC ha demostrado que existen cambios dinámicos en la integridad del CC. El patrón de la modificación longitudinal de las características del DTI discrimina bien los pacientes según su evolución puesto que los pacientes que evolucionaron favorablemente demostraron recuperación parcial de los valores de las variables del DTI.

2. Ingles

“Prognostic tools in patients with traumatic brain injury”

Introduction:

TBI prevails as an important worldwide health problem due to its high prevalence, affecting people of any age and place in the world and the consequences it generates, both in patients who suffer it and their close relatives. Despite the difficulties in conducting studies about its epidemiology, there are some data available about the change that has occurred in the demographic and clinical characteristics of TBI patients in developed countries in last decades. Prognostic models are essential for decision making in clinical practice as they provide sensible information to the relatives of patients and allow for a better design and analysis of clinical trials. The two models more frequently applied are the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury database (IMPACT) and the Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury trial (CRASH). However, it is common to use these models without previous external validation of the model in cohorts that are usually different from the validation cohort for the assessment of the reliability of these models in predicting outcomes. Also, the changing profile of TBI patients requires that the models should be re-validated from time to time. Traumatic axonal injury (TAI) is a main cause of disability and mortality after moderate to severe TBI, especially in those patients without mass lesions. A major problem associated with TAI identification still remains its poor characterization by conventional neuroimaging techniques because of its occasional association with petechial hemorrhage or edema. A more recent non-invasive imaging technique, diffusion tensor imaging (DTI) can detect the net displacement of water molecules in tissues. Therefore, measuring changes in the MRI signal (decay) along different directions is able, through a mathematical model, to quantify the amount and orientation preference of water diffusion in white matter (WM) tracts with secondary inference of the microstructural alterations of tissue. The information provided from the DTI in TBI patients of different severity seems to be sufficient to differentiate them from healthy subjects. However, the relationship of DTI metrics

with the evolution of the patients has a weak evidence due to the limitations of the studies carried out regarding the number of patients, heterogeneity of the patients and imaging protocols and the methods of DTI analysis used.

Hypothesis and objectives:

Our main hypothesis is that there has been a significant change in the characteristics of patients with severe TBI due to changes in the structure of the population in the last three decades. Despite this, the IMPACT and CRASH prognostic models continue to offer valid information on the prognosis of patients with severe and moderate TBI due to the quality of the models. However, DTI is able to detect and better characterize the extension of the TAI and, therefore, offer additional information about outcome of patients with severe and moderate TBI.

The main objective of this thesis is threefold. First (study 1), to describe the demographic and clinical profiles of a cohort of environmentally representative severe TBI cases collected for the past 25 years and to analyse the changes that occurred by dividing the analysis period into 3 equal time periods. Secondly (study 2), to perform an external validation process of the IMPACT and CRASH prognostic models in a large cohort of patients with severe and moderate TBI. Finally (studies 3 and 4), to demonstrate that DTI sequence is a reliable tool for characterizing changes in WM integrity during follow up after moderate to severe TBI and analyse the association between DTI measures and patient long-term outcome.

Materials and Methods:

In the observational cohort of moderate to severe TBI patients admitted at Hospital 12 Octubre we consecutively included patients that met the following criteria: ≥ 15 years of age, moderate to severe closed TBI according to the Glasgow Coma Scale score (GCS) ≤ 13 points following a nonsurgical resuscitation or sedation cessation or the effects of alcohol or other central nervous system depressors, admitted to our institution and CT scan performed in the first 48 h after injury. Then, we retrospectively studied this cohort: for the first study, we analysed the most relevant epidemiological and clinical variables reported in the literature in the severe TBI patient subgroup admitted from 1987-2012. We compared patient

characteristics in 3 equal time periods (1987–1995, 1996–2004 and 2005–2012). In the second study, we selected a cohort of 1301 non-selected moderate to severe TBI patients. We studied discrimination, calibration, and overall fit as external validation measures of the IMPACT and “CRASH refitted” models to predict mortality and unfavourable outcome. We also analysed the performance of both models after case-mix and refitted corrections were applied. Finally, in the third and fourth studies, we studied the period 2008–2017. During this time, 742 consecutive moderate to severe TBI patients were admitted to our hospital and we selected from this cohort 217 patients in which MRI with DTI study was acquired before 6 weeks after TBI. Patient DTI metrics were compared with data obtained from 58 age-matched healthy controls. Region of interest (ROI) method was used to obtain median fractional anisotropy (FA) value in 28 WM fiber bundles susceptible to TAI. In the fourth study, we measured also axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) in Corpus callosum (CC) in the initial and follow up DTI studies (6 and 12 months after TBI). Nonparametric tests and a probabilistic graphical analysis were used to analyze the characteristics of DTI metrics and its relationship with different demographic, clinical, radiological and outcome categories. In the longitudinal study of DTI metrics of CC, nonparametric tests for paired samples were used and ordinal regression analysis was added to determine the relationship between different patient characteristics, including the longitudinal analysis of the DTI metrics, and outcome 12 months after the TBI.

Results:

The main findings of the first study were: 1) Detection of a 13% reduction in the number of cases of severe TBI between the first and third study period; 2) An increase in the average age of patients from 35 years in the first period to 43 years in the third period; 3) Although severe TBI is more frequent in the males, the number of cases in each gender is equal in the last decades of life; 4) There has been a change in the mechanism of injury due to a reduction in the percentage of TBI cases due to traffic accidents (from 76% to 55% between the first and third periods), especially if the vehicles with 4 wheels were involved. On the contrary, the number of cases due to falls from the height of the patient has experienced a

significant growth, especially in elderly women. In this context, subdural hematoma and contusions were the CT findings most frequently encountered. 5) An increase in the percentage of cases in which the motor response was untestable due to improvements in outpatient care (early intubation and use of sedative and muscle relaxant medication) has been detected.

In the second study, we confirmed the external validity of the IMPACT and “CRASH refitted” prognostic models in our cohort. Excellent discrimination was observed (area under the curve [AUC] 0.78–0.87) with higher values in the validation than in the development sample for both models and outcomes. Calibration revealed that IMPACT models, in general, predict lower probabilities of both outcomes (mortality and disability). In contrast, “CRASH refitted” models provided higher predicted probabilities than those observed

From the analysis of the characteristics of the DTI in the early subacute phase (median of 21 days between the TBI and the DTI study) our main results were that when we compared patients with controls, patients, regardless of TBI severity, showed significantly reduced median FA in almost all ROI measured. In addition, this decrease in FA value was more marked in the subgroup of patients with severe TBI with respect to the moderate TCE subgroup in the case of the three portions of the CC, posterior limb of the internal capsule (PLIC), external capsule, Cingulum (Cing) and both cerebral peduncles (CP). Significant associations have been found between FA values and some demographic (age), clinical (severity of TBI, intracranial hypertension) and conventional neuroimaging (presence of intraventricular haemorrhage) characteristics. Also, the relationship between FA values especially the CC, PLIC, Cing and CP and long-term patient outcome has been verified. Additionally, the limitations of conventional MRI to detect and characterize TAI have been confirmed. Our longitudinal analysis of the FA, AD and RD values of the CC has confirmed that dynamic changes in the characteristics of the DTI of the three portions of the CC exists, although the values of FA and AD continued to be lower and the RD values higher than the healthy controls. The pattern of the FA value change over time is determined by changes in the value of AD (axonal injury) in a first phase (6 first months) while the RD value (myelin injury) undergoes a more deferred change process. Interestingly, patients with

poor outcome at 6 months after TBI showed additional decreases in the baseline values of body and splenium of CC between period 1 and 2, while patients in better condition showed partial recovery of FA values. The progressive decrease in FA values in the first subgroup of patients is explained by proportional increases in the RD value. Although the genu is the portion of the CC that experienced the most noticeable dynamic change, the partial recovery (decrease) of RD values in the posterior portions of the CC was the best indicator of the favourable outcome of the patients. These findings were confirmed in the ordinal regression analysis.

Discussion:

The analysis of our cohort of patients with severe TBI has confirmed our hypothesis about the temporary modification of the epidemiological and clinical profile of severe TBI patients. These findings are consistent with those described by population-based studies of our environment. It has been possible because our TBI registry stands out for the number of registered variables, consistency in their definition, low percentage of missing data and the large number of cases due to the consecutive inclusion of patients since 1987. In general terms, we have detected a decrease in the incidence of TBI due to traffic accidents compared to an increase in the frequency of falls from the patient's own height, especially in elderly women. This change evidenced in the mechanism of injury is related to the increase in the mean age of severe TBI patients. Specifically in Spain, the decrease in the number of traffic accidents may be due in part to the establishment of special measures on road safety. In addition, a greater percentage of the population with advanced age and the increase in life expectancy explain the increase in the number of cases of TBI in the elderly population. We have also seen an improvement in outpatient management due to a reduction in the time elapsed from the accident to hospital admission and a decrease in the percentage of secondary transfers. Consequently, the percentage of patients who arrive at the hospital intubated and under the effects of sedative and muscle relaxant medication has increased. Therefore, the determination of clinical severity through the GOSE scale is difficult in this new scenario.

Although we detected some differences between the development cohorts of the prognostic models and our cohort of TBI patients and we confirmed the temporary modification of our patient's profile, IMPACT and "CRASH refitted" models are still valid to establish long-term outcome of patients attended at our institution. However, each model has its peculiarities and both have limitations to determine outcomes at individual level that should be taken into account in clinical practice. The percentage explained of patient outcome by the information contained in the most complex models (IMPACT extended and CRASH CT) is still less than 40%, so it is necessary to continue studying the incorporation of new prognostic factors, improve the statistical development of the models and to carry out a more complete evaluation of all the areas affected after TCE.

A possible candidate is the information about the presence and extension of TAI provided by DTI. We were able to obtain results whose previous evidence was very weak thanks to the high number of patients studied by DTI during the early subacute phase, the consistency obtained with the ROI analysis method and the high number of WM tracts evaluated. The majority of previous studies are characterized by selecting patients who are suggestive of suffering TAI (due to the mechanism of injury or the findings of conventional MRI), small number of cases and / or controls, and heterogeneity in the acquisition times of DTI and imaging protocols. We have found that DTI is a useful tool to determine the extent of TAI and how this information is of great importance because it is associated with clinical features of interest. Especially relevant has been the association of TAI with intracranial hypertension due to the controversy over whether patients with diffuse lesions should be monitored. It has also been important to confirm the limitations of conventional MRI to characterize this type of lesion, so we recommend that the DTI sequence should be included in the study imaging protocols of TBI patients whenever it is available. We should not forget that we have been able to determine the relationship between the characteristics of DTI in the early subacute phase and the long-term outcome, even showing better ability to discriminate patient with unfavorable outcome better than some classical prognostic factors.

Additionally, we have shown that there is a dynamism in the TAI of the CC, at least, up to 12 months after the TCE. Although it is not possible to confirm it by histopathological studies because it is a clinical study, the involvement of the axon injury seems to have a tendency towards earlier recovery than the involvement of myelin injury according to the longitudinal change of AD and RD values respectively. In addition, the longitudinal changes in the characteristics of the DTI provided useful information to differentiate patients according to their neurological outcome and its improvement. The vast majority of authors who have performed longitudinal analyzes on the characteristics of DTI describe progressive worsening of FA. Therefore, our findings are novel and, up to our knowledge, we do not know any other study with a number of cases studied higher than ours or others that have used the ordinal regression analysis or have analyzed the change in the patient's clinical situation.

Conclusions:

1. We confirmed that the epidemiological and clinical profile of the patient with severe TBI treated in our center has undergone a significant change during the period studied (1987-2012). This change in the profile described is similar to that described in other countries in our area (UE).
2. Despite the differences between development and validation populations, the external validity of the IMPACT and "CRASH refitted" models to predict mortality and unfavorable prognosis at 6 months of the TBI in our cohort of 1301 patients with moderate TBI has been proven. The resulting discrimination, performance and calibration indicators have been between adequate and very good.
3. The DTI sequence performed in the early subacute phase after TBI is a useful tool to characterize the involvement of the white matter integrity of patients with severe and moderate TBI. The values of FA in the early subacute phase of most of the SB tracts studied are associated with the neurological situation of the patients evaluated at 6 and 12 months after the TBI using the GOSE scale.
4. Longitudinal analysis of CC DTI data has shown that dynamic changes in CC integrity exist. The pattern of the longitudinal modification of the characteristics of

the DTI discriminates well the patients according to their evolution since the patients who evolved favourably showed partial recovery of DTI metrics.

Introducción

INTRODUCCIÓN: EL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.

1. DEFINICIÓN Y RELEVANCIA.

El traumatismo craneoencefálico (TCE) tiene varias definiciones, entre ellas, la alteración de la función cerebral, u otras evidencias en el estudio anatómico-patológico, secundario a la acción de una fuerza externa (1). La gravedad del TCE varía desde el TCE leve hasta el TCE moderado y grave según el nivel de consciencia del paciente tras el TCE determinado mediante la escala de coma de Glasgow (*Glasgow coma scale*, GCS)(2). La mortalidad por TCE grave es elevada, se considera que se aproxima al 30-40%(3) en los pacientes no seleccionados, siendo este porcentaje más elevado en países de bajo y mediano desarrollo y en otros subgrupos más frágiles como las personas de edad avanzada. Además, no son menos importantes las consecuencias tras TCE en los pacientes supervivientes. Muy frecuentemente, los pacientes presentan diversos síntomas físicos (cefalea, mareo, fatiga), psíquicos, emocionales (depresión, ansiedad, impulsividad) y cognitivos (inatención, alteración memoria, dificultad tareas visuoespaciales y resto de las funciones ejecutivas) que afectan la vida de los propios pacientes y de las personas más próximas a ellos.

El TCE, dado su prevalencia y afectar a población de cualquier edad y región geográfica del planeta, es un problema de salud mundial de gran magnitud. Algunos expertos han querido calificarlo como una “epidemia silente” en cuanto a su elevada prevalencia, consecuencias diferidas de la enfermedad y escasa concienciación pública sobre el problema(4). El TCE continúa siendo la causa principal de morbi-mortalidad en adultos jóvenes en todo el mundo y se estima que continuará siendo la causa más importante de discapacidad de origen neurológico hasta el 2030 (superando a la enfermedad cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer). Consecuentemente, los costes directos e indirectos asociados a la atención del TCE y sus consecuencias implican grandes sumas de dinero a nivel mundial. Se considera que el TCE justifica el 0.5% del total del gasto mundial, es decir, unos 400 billones de dólares americanos anuales.

A pesar del importante impacto del TCE en la salud mundial y que en las últimas décadas se ha producido un gran desarrollo científico sobre la fisiopatología y los

mecanismos moleculares implicados en el daño cerebral traumático, hasta la fecha las mejorías en el tratamiento de estos pacientes han sido limitadas a pesar de los prometedores resultados de los estudios preclínicos(5,6). Este hecho se puede atribuir a la gran complejidad del cerebro humano y a la variabilidad de mecanismos lesionales que pueden actuar sobre el mismo. No se conocen con exactitud todas las vías y los mecanismos por los que se produce el daño tras un traumatismo, tanto desde el punto de vista de la lesión aguda, como los procesos que condicionan una lesión diferida o continuada en el tiempo y si esos mecanismos son similares en los diferentes tipos lesionales que presentan los pacientes que han sufrido un TCE.

2. EPIDEMIOLOGÍA.

Como ya se ha mencionado, el TCE es la primera causa de muerte en adultos jóvenes y unas de las principales causas de morbi-mortalidad a cualquier edad a nivel mundial. Se considera que cada año se producen 50-60 millones de casos nuevos de TCE, ocurriendo 2.5 millones en Europa. El 50% de la población mundial se calcula que está en riesgo de sufrir uno o más TCE a lo largo de su vida. El incremento de la incidencia del TCE global se debe a motivos distintos dependiendo del área geográfica:

- a) Países en vías de desarrollo: por 1) el aumento de los accidentes de tráfico (especialmente peatones y motociclistas) debido al incremento del uso de vehículos y escasa educación sobre normas de conducción y 2) incremento del número de casos de violencia doméstica/asalto en relación al escaso poder adquisitivo de la población de estas áreas(7,8). En ambos casos, el paciente suele ser más joven que en los países desarrollados(9)
- b) Países desarrollados: debido al incremento de las caídas (<3 metros) en la población de edad avanzada(10,11) a pesar del descenso del número de casos de TCE por accidente de tráfico. Se trata de poblaciones con elevado porcentaje de personas de edad avanzada, mayor esperanza de vida, pero con frecuentes comorbilidades asociadas.

Sin embargo, los datos disponibles sobre su incidencia y prevalencia en los distintos países y áreas geográficas son variables y escasos. Además, los

estudios no suelen proporcionar datos ajustados por rangos de edad por lo que la comparación entre distintos países con distinta distribución de la edad poblacional es dificultosa. Por tanto, parece imprescindible mejorar las deficiencias en el registro de los casos para lograr la necesaria concienciación de las autoridades sanitarias y gubernamentales al respecto del gran problema de salud que supone el TCE.

2.1. Incidencia y prevalencia.

Los datos sobre incidencia varían sustancialmente entre los distintos estudios publicados, siendo llamativa la ausencia de datos sobre los países de bajo y mediano desarrollo en los que se considera que la incidencia es elevada.

La mayor parte de los datos disponibles proceden principalmente de dos tipos de estudios: 1) registros de una cohorte seleccionada de un único centro hospitalario y 2) datos generales (altas hospitalarias y fallecimientos por TCE) de los hospitales de un área geográfica o país obtenidos a través de los sistemas de codificación de diagnósticos (*International Codification of Diseases*, IDC o Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD). Estos sistemas de codificación se crearon con objetivos meramente administrativos por lo que los datos obtenidos de su estudio deben ser interpretados con precaución. Entre otras limitaciones de este tipo de metodología están la variabilidad en la definición y gravedad del TCE recogido en cada estudio, la pérdida de casos que no fueron valorados en urgencias, los casos fallecidos antes de acceder al hospital y aquellos que no precisaron ingreso hospitalario (según las distintas políticas sanitarias). Por otro lado, las cifras sobre incidencia de los estudios regionales o cohortes hospitalaria suelen tener unas cifras superiores a los datos procedentes de estudios poblacionales. Esto se debe a que la región (conjunto de *trauma centers*) u hospital en cuestión tiene una alta especialización en la asistencia y manejo del TCE por lo cual la mayoría de los casos son derivados allí.

Debido a lo laborioso de esta tarea de registro de todo el espectro del TCE son escasos los estudios poblacionales. En USA, se estima que se producen 3.5 millones de casos nuevos de TCE anuales(12), si bien la gran mayoría (81%) son TCE leves. La agencia americana para el control y prevención de enfermedades

(*Center for Diseases Control and Prevention, CDC*) ha estandarizado la definición de TCE y los registros de casos prestando atención a los servicios de urgencias, ingresos hospitalarios y muerte por TCE. Los últimos datos aportados por el CDC (13, <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/index.html>) estiman que cada año 2 millones de americanos con TCE son atendidos y dados de alta desde urgencias por TCE, 282.000 precisan hospitalización y son dados de alta vivos mientras que 56.000 fallecen a causa del TCE. Igualmente, han detectado un incremento progresivo en la incidencia de TCE desde 2001 hasta 2010, especialmente marcado desde 2008, siendo el dato más reciente de 823.7/100.000 habitantes en 2010. En la Unión Europea (UE), se estima que 2.5 millones de nuevos casos de TCE ocurren al año. Según los datos procedentes del Eurostat para el 2012 sobre 24 países de la UE, se registraron 1.5 millones de altas hospitalarias y 57.000 fallecimientos por TCE. La incidencia media de TCE obtenida de todos los países con datos disponibles y ajustada por edad resultó de 287.2/100.000 habitantes al año(10)(14). Aun considerando las diferencias en el número de habitantes de la UE (510 millones) y USA (321 millones), la incidencia de TCE es superior en USA y la mortalidad asociada a TCE también probablemente debido a la elevada mortalidad del TCE por arma de fuego. A pesar de que el TCE es más frecuente en USA, el número de hospitalizaciones por este motivo es inferior en comparación con UE. Posiblemente las diferencias entre estos sistemas de salud en la definición de TCE y política de admisión del paciente justifiquen esta discrepancia.

Lamentablemente, España es otro ejemplo más de ausencia de datos poblacionales sobre la incidencia de TCE. Históricamente, el primer estudio sobre incidencia de TCE fue limitado a un área geográfica pequeña como es Cantabria (523.000 habitantes, 5.280Km²) y un único hospital de 1º nivel(15). Se registraron los casos que precisaron ingreso hospitalario (por pérdida de consciencia, fractura craneal o focalidad neurológica asociada al TCE) y que consultaron en las primeras 24h tras el TCE. En este estudio se obtuvo una incidencia de 91 casos por cada 100.000 habitantes al año, siendo el 60% causados por accidente de tráfico. La mortalidad ajustada por edad resultó en 19.7/100.000 habitantes. Más reciente y con un carácter nacional, a través de los códigos del CMBD (ICD9-CM 800, 801,

803-4, 850-4.) de las altas hospitalarias (sistemas de salud pública y privada) desde 2000 al 2009, Pérez y colaboradores (16), concluyeron que la incidencia de TCE fue de 472.6 casos/millón de habitantes (630.1/millón para los hombres y 319.2/millón para las mujeres). Se detectaron también algunos datos sobre el descenso de la incidencia de casos nuevos desde el inicio del registro hasta el 2009 en relación con el descenso en el número de accidentes de tráfico. En esta misma línea fueron los datos del Instituto Nacional de Estadística (<https://www.ine.es/>) para el 2016. En ese año, las caídas accidentales justificaron 3019 muertes (un 8.5% más que el año anterior) mientras que por accidente de tráfico fallecieron 1.890 personas (1.448 hombres y 442 mujeres), lo que supuso un 1.3% menos que en el 2015.

Hasta la fecha, se han realizado tres importantes revisiones sistemáticas sobre la epidemiología del TCE en la UE(4,17,18). El cambio dinámico de las características epidemiológicas del TCE es motivo suficiente para que este tema sea objeto de *Living systematic reviews* (LSR) cuya metodología implica realizar actualizaciones periódicas sobre las nuevas evidencias. En la LSR(18) se identificaron 66 estudios, 22 de ellos con datos poblacionales y 44 estudios con datos sobre una o más regiones de un país. Gran parte de los estudios (25/66) registraron datos sobre los casos atendidos en un periodo de 1-2 años mientras que sólo 17 de los 66 estudios ofrecieron información sobre periodos de 10 o más años. La fuente de información más frecuente son los registros hospitalarios o registros nacionales en los que se incluyen datos del hospital participante. Existe una enorme variabilidad sobre los criterios de inclusión y definición de TCE. Por ejemplo, aunque la mayoría emplearon codificación ICD en sus versiones 8, 9 o 10 otros estudios emplearon el AIS_{Head} (*Abbreviated Injury Score*). De los 66 estudios, 15 atendieron únicamente al TCE grave, 2 al TCE moderado-grave y 2 al TCE leve. También existe heterogeneidad a la hora de describir los datos sobre incidencia y mortalidad con resultados globales, ajustados por gravedad del TCE o edad o sexo de los pacientes. Si seleccionamos únicamente los estudios que recogen los TCE en todo el rango de edad y gravedad, tenemos que señalar que:

- En 12 de los 22 estudios poblacionales: la tasa cruda de incidencia más baja fue de 47.3/100.000 habitantes al año en España(16) frente a la tasa más alta de 694/100.000 habitantes al año en la República de San Marino(19).

- En 14 de los 44 estudios regionales: la tasa cruda de incidencia más baja fue de 83.3/100.000 habitantes al año en Oslo(20) frente a la tasa más alta de 849/100.000 habitantes al año en una región de Italia(21).

La tasa cruda de mortalidad varía entre 3.3 y 28 por cada 100.000 habitantes y año. Estas cifras de incidencia y mortalidad son muy parecidas a los datos obtenidos en la revisión de Tagliaferi en 2006(17) y Peeters en 2015(4) por lo que el TCE continúa siendo un problema de salud en la actualidad. También parece confirmarse una desviación del perfil demográfico del paciente con TCE como se describe en otro apartado específico de esta tesis.

Los datos obtenidos de los estudios epidemiológico de nivel poblacional revisados aparecen en el anexo I y en la siguiente tabla un resumen de las tres revisiones sobre la epidemiología de TCE en la UE:

	Tagliareri (2006)(17)	Peeters (2015)(4)	Brazinova (2016)(18)
Periodo de estudio	1980-2003	1990-2014	1966-2012
Nº de estudios	23	28	66
Número de países	12	16	23
Tasa de Incidencia (por cada 10⁵ habitantes-año)	Media: 235	Media: 262 (<i>random effects</i>) Rango: 47.3-576	Media (sólo estudio regionales): 258 (funnel plot) Rango: 47.3 – 849
Etiología (nº estudios)	Tráfico (8)> Caídas (6)	Caídas (14) > Tráfico (11)	Caídas (9)> Tráfico (8)
Sexo	Hombre>Mujeres	Hombre>Mujeres	Hombre>Mujeres
Tasa de Mortalidad (por cada 10⁵ habitantes-año)	Media: 15.4	Media: 10.5 Rango: 3-18	Media: No posible Rango: 3.3-28.1

Tabla 1: Revisiones sistemáticas sobre la epidemiología TCE en Europa.

Otro trabajo epidemiológico de 2016 realizado por Majdan y colaboradores(10) emplea una metodología distinta puesto que usa los datos procedentes del

Eurostat (datos centralizados y unificados) para comparar de forma transversal (un único año, 2012) los ingresos hospitalarios y mortalidad entre 24 y 25 países de la UE respectivamente. Entre sus resultados cabe destacar:

- Tasa ajustada por edad de altas hospitalarias por TCE de 287.2/100.000 habitantes (95% IC 232.9-341.5) siendo la máxima detectada en Austria y la mínima en Portugal. En todos los países la tasa fue superior para hombres que para mujeres.

- Tasa ajustada por edad de mortalidad por TCE de 11.7/100.000 habitantes (95% IC: 9.9-13.6) siendo la máxima detectada en Suiza y la mínima en Turquía. El 72% de los fallecimientos ocurrieron en pacientes >65 años. El TCE explicó el 37% de todas las muertes accidentales (42% en el caso de los hombres y 29% en el caso de las mujeres).

Sabiendo la población total de Europa (737 millones) podemos extrapolar estos datos obteniendo 82.000 fallecimientos y 2.1 millones de hospitalizaciones por TCE en el año 2012. Es importante señalar, que la tasa ajustada por edad de ingreso por TCE para España se estableció en 85.4/100.000 en este estudio, es decir, casi el doble de la descrita por Pérez(16). Entre las posibles causas para explicar las discrepancias entre países a pesar de ser una metodología de recogida de datos homogénea se encuentran la variabilidad para asignar al TCE como causa del fallecimiento y las diferencias en el registro de fallecidos fuera del país de nacimiento.

Los datos sobre prevalencia son aún más escasos y la mayoría procedentes de estudios en USA(22). El estudio de Whiteneck(23) demostró que hasta el 43% de los individuos entrevistados refirieron haber sufrido al menos un TCE a lo largo de su vida (6% fueron TCE moderado-graves). Consecuentemente, el número de pacientes afectados por la discapacidad y pérdida de calidad de vida generada por el TCE confirman la importancia del TCE como problema de salud(24).

2.2. Mortalidad por TCE.

La mortalidad por TCE se expresa como tasa de mortalidad (número de fallecimientos durante un periodo de tiempo con respecto al tamaño de la población), tasa de letalidad (proporción de fallecimiento en la cohorte de

pacientes que padecen una enfermedad) y años de vida perdidos (años de vida que hubiera vivido una persona de no haber fallecido de forma prematura por el TCE). En cualquier caso, la dificultad consiste en determinar la contribución del TCE a la muerte del paciente, especialmente el caso del TCE leve y moderado, en pacientes en los que las lesiones asociadas o las complicaciones desarrolladas durante el ingreso pueden ser motivo del fallecimiento. Hemos encontrado cómo la tasa de mortalidad varía también dependiendo del área geográfica, siendo de 17.1/100.000 habitantes en USA según el CDC (<https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/data/index.html>) en 2010 y 11.7/100.000 habitantes en la UE según Eurostat en 2012(10) con una amplia variabilidad entre los distintos países incluidos como hemos visto previamente. La tasa de letalidad hospitalaria del TCE es mayor en los pacientes >60 años y se estima en el 57%(25,26). Existen pocos estudios sobre los años de vida perdidos por TCE. En la UE, Majdan(27) también revisó los datos disponibles en 16 países de la UE obteniendo un total de 375.000 años perdidos por TCE en el 2013 lo que se traduce en una tasa de 259.1 años perdidos por cada 100.000 habitantes al año (una media de 24.3 años por paciente con TCE). La gravedad es mayor en el contexto del TCE debido a que la mayoría de los años perdidos por TCE afectaron a pacientes en edad de ser trabajadores activos. Adicionalmente, se considera que los supervivientes tras TCE asocian un riesgo de mortalidad diferida 2.18 veces superior al del resto de la población de su misma edad y sexo(14).

2.3. Etiología TCE.

Las causas de TCE pueden ser clasificadas en los siguientes grupos:

- Medios de transporte: accidentes de tráfico, moto, bicicleta, peatón.
- Deportes y entretenimiento: hípica, boxeo, deportes de nieve, patinete, etc.
- Otras causas: caídas, precipitaciones, intentos de suicidio, violencia y agresiones.

Existe una correlación entre las causas de TCE y la edad de los pacientes siendo las caídas más frecuentes en los niños y pacientes ancianos mientras que el accidente de tráfico es más habitual en los adultos jóvenes.

De acuerdo con la OMS, los accidentes de tráfico suponen la primera causa de muerte entre los adultos de edad comprendida 15-29 años y justifica 1.3 millones de muertes de cualquier edad cada año en todo el mundo. La mitad de estos fallecidos son peatones, ciclistas o motoristas(28). Sin embargo, se ha detectado un incremento de la incidencia de caídas en las poblaciones con edad comprendida 0-14 años y >65 años, especialmente en los países de altos ingresos(29,30). Se considera que fallecen unas 600.000 personas al año tras una caída siendo la causa el TCE en la mayoría de los casos. Este cambio temporal del mecanismo principal de TCE del accidente de tráfico a las caídas también se ha documentado en la LSR de Brazinova (18) aunque sólo 4 (30-33) de los 22 estudios de carácter poblacional describieron los mecanismos más frecuentes de TCE en el país de estudio. Los datos procedentes de los 44 trabajos de carácter regional parecen confirmar el mismo patrón de cambio: en la mayoría de los estudios que recogieron los casos anteriores al año 2000 el mecanismo más frecuente de TCE fue el accidente de tráfico y sólo en 2 estudios(34,35) con periodos de inclusión posteriores al año 2000 esta causa se mantuvo como líder de los mecanismos de TCE. Probablemente, se debe a que estos dos trabajos se centran únicamente en el TCE grave y no en todo el espectro de gravedad del TCE. De la misma forma, la gran mayoría de los estudios regionales que analizaron el subgrupo de TCE moderado y grave, independientemente de periodo de inclusión, el accidente de tráfico se situó como la principal causa de TCE.

El estudio de Majdan y colaboradores(36) es interesante por relacionar el lugar del accidente con la gravedad de las lesiones, edad y pronóstico de los pacientes. Por ejemplo, los accidentes de tráfico ocurridos en carreteras urbanas y autopistas se asociaron con valores de ISS mayores y puntuación de GCS menor. Incluso ajustando por edad y gravedad, los accidentes ocurridos en domicilio se asociaron a la mayor tasa de mortalidad (OR 3.12, 95% IC 1.86-5.25) y pronóstico desfavorable (OR= 2.51, 95% IC 1.54-4.08) al contrario que las lesiones ocurridas en zonas deportivas o recreacionales que demostraron estar asociados al mejor pronóstico (24% para mortalidad y 44% para pronóstico desfavorable).

2. 4. TCE en subgrupos de población específicos: ancianos.

Aunque existen otros subgrupos de TCE de interés como los pacientes de edad pediátrica, los deportes de contacto o en el contexto de conflictos bélicos, nos centraremos en el subgrupo de TCE en pacientes ancianos por haberse incrementado su incidencia en los últimos años en los países desarrollados. Aunque la definición de paciente anciano varía entre los distintos estudios desde 55 a 75 años, se caracterizan por tener mayor riesgo de sufrir TCE y que éste genere consecuencias más graves que en las personas más jóvenes incluso en los casos de TCE leve. El incremento de la incidencia de TCE en este grupo poblacional se debe al incremento de la esperanza de vida, a una mejoría en la supervivencia y a una mejor situación funcional de los pacientes con enfermedad cardiovascular y cáncer. Entre otros motivos también se ha considerado el consumo de alcohol por depresión y sentimientos de soledad(37) así como al incremento del uso de TC para diagnosticar TCE en este grupo de edad. El mecanismo más frecuente de TCE es la caída (4,18,38,39). La edad es un factor de riesgo común a la mayoría de los modelos pronósticos y el riesgo asociado se incrementa de forma continua con cada año adicional(40–42). Otros factores de riesgo de mala evolución como la respuesta pupilar, AIS_{Head}, insuficiencia respiratoria y desplazamiento de la línea media (DLM) > 15mm, han sido identificados en cohortes grandes de pacientes ancianos con TCE aislado(43). Además, las expectativas sobre la mala evolución de este grupo de pacientes hacen que con frecuencia se manejen de forma subóptima con tiempos entre TCE y realización de TC más prolongados, menor frecuencia de derivación a centros de 1º nivel y menor número de ingresos en UCI (44). La asociación de comorbilidades(45,46) y el frecuente uso de medicación antiagregante y anticoagulante en este grupo de pacientes también justifica el mayor riesgo de tener una mala evolución(47–50). Sin embargo, existen algunos datos sobre cómo incluso en pacientes de 60–69 años, si se realiza un tratamiento “agresivo” y precoz, la evolución favorable puede lograrse hasta en el 39% de los casos(51,52).

2. 5. Cambios en el perfil epidemiológico.

Los datos más fiables proceden de los escasos estudios longitudinales disponibles, mientras que los resultados obtenidos tras comparar series de casos con distinto periodos de inclusión tienen importantes sesgos y limitaciones. Normalmente, atienden a variaciones en la incidencia, edad media del paciente y causa del TCE principalmente. Así, existen algunos datos sobre el cambio en el perfil epidemiológico del paciente con TCE en los países desarrollados: la edad media parece haberse duplicado y se ha detectado un descenso en la incidencia global. El incremento en la edad media del paciente con TCE puede ser debido al descenso de los TCE por accidente de tráfico y a un incremento en el número de caídas, especialmente en los pacientes de edad avanzada, como se ha mencionado en apartados previos. Los primeros datos al respecto fueron obtenidos en los países nórdicos(29,30) pero un cambio de perfil similar ha sido evidenciado en otros países de la UE(4,18). El descenso en la incidencia global de TCE ha sido descrito en algunos países de la UE: Reino Unido(32), Portugal(53), España(16) desde el final de la década de los años 90 debido al descenso de los accidentes de tráfico. Sin embargo, no parece que en los países del continente americano de los que se disponen datos como USA(12) y Canadá(54) presenten una tendencia descendente similar a la que estamos experimentando en la UE. En cuanto a la mortalidad, la revisión sistemática de Stein(55) con 207 estudios que implicaban en total a 140.000 pacientes con TCE grave durante un periodo de casi 150 años (1885–2006), describió cómo se había reducido la mortalidad en más de un 50% en dicho periodo. Pero este descenso de la mortalidad por TCE no fue uniforme y progresivo: no experimentó modificación entre 1930–70 debido a la mayor distribución de vehículos entre la población; disminuyó significativamente entre 1970–1990 debido a la introducción de la TC y los avances en los cuidados de neurocríticos y parece haberse estancado entorno al 35% desde 1990.

3. FISIOPATOLOGÍA.

La manifestación clínica del TCE es muy heterogénea debido a la complejidad de la estructura y función del cerebro humano, susceptibilidad individual, así como a los

distintos tipos de fuerzas externas que ocasionan el TCE en cuanto a la dirección, intensidad y duración de estas.

3.1. Daño primario y secundario.

Aunque actualmente se considera el daño cerebral traumático como un proceso y no como un evento(56), es habitual que continuemos diferenciando el daño primario y el secundario y las lesiones focales y difusas de manera académica. El daño primario se produce en el momento inmediato tras la actuación de la fuerza mecánica lesiva que genera una deformación del tejido. Esta deformación del tejido puede afectar a los vasos sanguíneos, neuronas (soma y axones) y células gliales de una forma localizada, multifocal o difusa(56–58). Entre las lesiones primarias focales se incluyen la fractura craneal (bóveda o base de cráneo), hemorragia extraxiales (subdural, HSD; epidural, HED y subaracnoidea, HSA), contusión cerebral (por golpe o por contragolpe, *gliding contusion*, laceraciones y el hematoma intracerebral). La lesión primaria múltiple o difusa tradicional es la lesión axonal traumática (LAT). La lesión inicial producirá una primera oleada de muerte celular y disrupción axonal (escasa y de predominio en el tejido contundido) que se desarrolla de una forma extraordinariamente rápida, impredecible y, por tanto, es poco probable que se consigan tratamientos farmacológicos efectivos para esta primera fase dada la rapidez del proceso inicial.

Por otro lado, el daño secundario se considera a aquel producido por la cascada de procesos celulares o moleculares originados por las distintas lesiones primarias durante las horas, semanas, meses e incluso años tras el TCE y al daño producido por otros factores extracraneales (hipotensión, hipoxia, acidosis, anemia, hipertermia, hiper/hipoglucemia e hiper/hiponatremia). Entre el daño secundario se incluye las distintas formas de isquemia cerebral, el edema cerebral, la hipertensión intracraneal (HTIC), la hidrocefalia y la infección. La variabilidad individual en los mecanismos de respuesta tras el daño inicial es especialmente importante en el daño secundario. Por tanto, el daño secundario se considera que es potencialmente prevenible y tratable por lo que la aplicación

temprana de protocolos basados en la neuroprotección y detección precoz podría tener un efecto en la mejora de los resultados en estos pacientes.

3.2. Lesión axonal traumática.

Debido a uno de los objetivos principales de esta tesis nos centraremos en este tipo de lesión cerebral traumática. A pesar de ser responsable de gran parte de la morbi-mortalidad asociada al TCE, la LAT continúa siendo una entidad clínica con un curso y una evolución inciertos y para la cual no existen tratamientos específicos efectivos por el momento. Tradicionalmente se ha considerado una lesión directa primaria, pero, dadas las evidencias más recientes, debe ser entendida como un proceso dinámico y evolutivo. Por tanto, es imprescindible mejorar las herramientas dirigidas a su detección y seguimiento durante todas las fases tras el TCE para caracterizar su gravedad, buscar nuevos tratamientos y mejorar la predicción de la evolución de los pacientes.

3.2.1. Perspectiva histórica.

La descripción clásica hace referencia a un síndrome clínico-patológico consistente en la pérdida brusca, inmediata y mantenida del nivel de consciencia tras el TCE junto a la confirmación histopatológica de una afectación difusa de los axones de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco-encéfalo(59). La hipótesis sobre las fuerzas mecánicas relacionadas con el TCE que producían este tipo de lesiones fueron desarrolladas más tarde por Holbourn(60) y Strich(61) a través de sus modelos de secciones de cerebro en gelatina sometidas a fuerzas rotacionales. Posteriormente Adams y Genarelli hicieron una rigurosa descripción de la extensión y distribución de las lesiones en una serie grande de pacientes con TCE e introdujeron por primera vez el término *Diffuse axonal injury* (DAI)(62-65). Poco después se desarrolló la clasificación histológica(66) y radiológica(67) del DAI en tres grados dependiendo de la localización de las lesiones: tipo I (sustancia blanca de los hemisferios cerebrales), tipo II (cuerpo calloso) y tipo III (dorso del tronco-encéfalo o pedúnculos cerebelosos. Esta clasificación confirma la teoría centrípetas de Ommaya(68,69) por la cual la profundidad de las lesiones se corresponde con la

gravedad del mecanismo lesional y las lesiones más profundas asocian la coexistencia de lesiones más superficiales. Más recientemente, se ha preferido sustituir DAI por el término más propio de la investigación preclínica TAI (*traumatic axonal injury* y o su equivalente en español LAT) al ámbito clínico debido a que la extensión de la lesión axonal tiene predilección por ciertas localizaciones no siendo difusa estrictamente hablando y para diferenciarla de otras patologías con afectación difusa de la sustancia blanca como las enfermedades desmielinizantes.

3. 2. 2. Hallazgos anatomo-patológicos.

Los axones pueden tener un volumen diez veces superior al soma neural y su estructura alargada y cilíndrica les hace ser especialmente sensibles al daño mecánico. El citoesqueleto del axón está formado por haces de microtúbulos que se extienden a lo largo de toda la longitud del axón y sufren un proceso dinámico de polimerización-despolimerización de sus subunidades (tubulina). La proteína tau actúa como una proteína asociada que estabiliza las uniones de tubulina. Los microtúbulos contribuyen muy parcialmente a las propiedades estructurales del citoesqueleto del axón ya que principalmente constituyen los “railes” que sustentan el transporte intraaxonal. Al contrario, los neurofilamentos son el filamento intermedio predominante del axón y neuritas y justifican la resistencia parcial al estiramiento del axón. Además, sus cargas eléctricas radiales influyen sobre el diámetro del axón. Los neurofilamentos están constituidos por heteropolímeros formados por un eje central rodeado de tripletes de proteínas que pueden ser ligeras, medianas o pesadas. Los filamentos de actina actúan constituyendo formaciones radiales periódicas que proporcionan mayor estabilidad a la membrana del axón con la que se relacionan a través de las moléculas espectrina y adductina(70,71).

Una de las primeras manifestaciones (horas después del traumatismo) tras la aplicación de una deformación que no ha sido capaz de producir la disrupción directa del axón (y exposición del contenido del citoplasma al espacio extracelular) es el compromiso del transporte intraaxonal de vesículas y otros elementos de transporte hacia la hendidura sináptica. Debido a esta interrupción

se generan unas dilataciones a lo largo de la longitud del axón que se denominan varicosidades axonales. Menos frecuente, porque requiere fuerzas de mayor magnitud, es la aparición de una única dilatación en el extremo del axón interrumpido (bulbo axonal)(72). Con la introducción de técnicas de inmunohistoquímica se ha comprobado cómo las técnicas tradicionales basadas en la hematoxilina-eosina y plata infraestimaban la extensión de la LAT. Actualmente, la proteína que se considera mejor marcador de la LAT es la proteína precursora del amiloide (*amyloid precursor protein*, APP) y se ha podido determinar cómo las varicosidades consisten en acúmulos de APP y no el axón retraído(73). Este acumulo puede ser detectado en los axones dañados en las primeras 2h del TCE(74). Sin embargo, la APP no es específica de la LAT y puede verse acumulada en otras afectaciones del SNC como la encefalopatía hipóxico-isquémica. Los detalles sobre la afectación de los componentes aportados por los estudios de microscopía electrónica se describen en los apartados 3.2.4 y 3.2.5.

3.2.3. Fisiopatología y biomecánica de la LAT.

Los primeros modelos animales sobre la génesis de la LAT fueron realizados por Genarelli en 1980(65). Emplearon simios sometidos a aceleración rotacional de la cabeza obteniendo lesiones tipo LAT semejantes a las evidenciadas en la inspección de cadáveres humanos. Constataron además que este mecanismo generaba la pérdida de consciencia inmediata del animal que no se producía si el mecanismo era una fuerza traslacional (unidireccional) propia de la génesis de las contusiones. Posteriormente, Smith(75) reprodujo experimentos similares con cerdos en los cuales variaba el plano de la fuerza de aceleración rotacional. Comprobó que si el plano es transversal al tronco-encéfalo se produce la pérdida de consciencia inmediata del animal mientras que no se produce el mismo resultado si el plano es circunferencial al tronco-encéfalo. La intensidad y duración de la pérdida de consciencia resultó estar relacionada con la extensión de la afectación del tronco-encéfalo indicando cómo esta estructura del SNC parece ser un sustrato anatómico clave para explicar el nivel de alerta tras TCE. Más recientemente se ha comprobado cómo la afectación bitalámica sin afectación del tronco-encéfalo puede resultar en situaciones de estado

vegetativo persistente similares (76). Además, se ha investigado sobre la importancia del impacto directo adicional a las fuerzas de aceleración-deceleración angular (77) lo que ha generado interés sobre el beneficio de los airbags laterales.

3.2.4. El daño axonal mecánico primario o directo.

Después de estos estudios se generó un interés especial en conocer las características viscoelásticas del cerebro y el efecto de las fuerzas mecánicas sobre la microestructura del axón. Estudios in vitro en los que se realizaron estiramientos de axones durante milisegundos se comprobó cómo los axones se desagruparon y aparecieron ondulaciones a lo largo del axón por pérdida de su elasticidad. Esta respuesta es variable según la vulnerabilidad individual de cada haz dependiendo de la localización, orientación y disposición en la interfase entre compartimentos de distinta densidad (sustancia blanca-gris)(78). Además, las fibras mielinizadas parecen tener mayor capacidad para resistir el efecto de las fuerzas mecánicas(79), debido a que asocian mejor sustento mecánico y metabólico proporcionado por las células gliales y menos vulnerabilidad a las modificaciones del equilibrio iónico extracelular post TCE(80).

El elemento del citoesqueleto del axón que parece estar implicado en la formación de las ondulaciones e incapacidad de regresar a la forma nativa del axón es el microtúbulo debido a que constituye el elemento más rígido del citoesqueleto del axón sometido a distensión(81). La despolimerización de los microtúbulos en los extremos de los puntos de rotura favorece la relajación de las ondulaciones, pero a costa de un compromiso del transporte intraaxonal que genera la formación de las varicosidades y bulbos axonales(80) por acúmulo de proteínas (APP) y otros elementos de transporte. El efecto de la fuerza mecánica sobre los neurofilamentos parece ser múltiple y más complejo, no afectando únicamente al transporte de estos a lo largo del axón dado que los acúmulos de APP y neurofilamentos no siempre coinciden en la localización(82). Otros mecanismos propuestos consisten en la fosforilación de sus extremos y/o compactación(83). Debido a las evidencias disponibles, se han propuesto candidatos terapéuticos con resultados en estudios preclínicos en modelos animales, pero sin utilidad en

la práctica clínica habitual(84–86). Al mismo tiempo, los procesos de regeneración y reparación del citoesqueleto son hasta la fecha desconocidos y tienen un interés especial por su potencial papel en la neuroregeneración y plasticidad tras TCE.

3.2.5. Las cascadas intracelulares y el daño axonal secundario o diferido.

Si bien todos los axones son sometidos a la misma fuerza mecánica, sólo una minoría de ellos muestran cambios característicos de la LAT por efecto mecánico directo sobre el citoesqueleto que parece limitarse a las zonas de tejido contundido(87). Sin embargo, han de existir otros mecanismos que expliquen la disfunción del axón con una apariencia microscópica normal y que pueden desarrollarse meses e incluso años tras el TCE(88). Según estudios in vitro, los estiramientos superiores al 20% ocasionan la axotomía primaria(89) mientras que el umbral para la lesión parcial del axón ha sido establecido en estiramientos superiores al 10% producidos en menos de 100ms. Existen varios mecanismos que podrían contribuir a la disfunción diferida del axón tras TCE(90):

-Alteración en el equilibrio iónico: particularmente el incremento de la concentración intracelular de Ca^{2+} por liberación de los depósitos intracelulares (brusco y precoz) y flujos a través de membrana (más gradual y prolongado). Aunque es discutido(91), según los estudios de Smith y colaboradores no se produce una “mecanoporación” de la membrana sino una entrada anómala de Na^+ a través de sus canales mecanosensibles(92). Secundariamente, el incremento del Na^+ intracelular se desencadena una corriente de entrada de Ca^{2+} a través de canales de calcio voltaje-dependientes o del intercambiador de membrana $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Este aumento del Ca^{2+} intracelular conduce a la activación de proteasas (caspasas, calpaína, cisteinproteasas) que ocasionan la desorganización del citoesqueleto, la inducción procesos de muerte celular y el compromiso de la función metabólica mitocondrial(93–95). Aunque este en duda la mecanoporación de la membrana, distintos productos(96–98) que actúan sellando los microdefectos de membrana han demostrado su beneficio únicamente en estudios in vivo en animales.

-Mitocondria y metabolismo energético: la LAT se asocia a un compromiso del transporte intraaxonal de mitocondrias, alteraciones de las crestas de la membrana mitocondrial, edema mitocondrial por incremento de la permeabilidad (formación del MPTP, *mitochondrial permeability transition pore*), coalescencia o fragmentación de las mitocondrias. Además, la dificultad para generar el ATP necesario para mantener los potenciales transmembrana, los transportadores de iones y el transporte intraaxonal contribuye a la axonopatía secundaria. El MPTP es una proteína de la membrana interna de la mitocondria que se forma como respuesta al incremento de la concentración de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial permitiendo la salida y entrada de pequeñas moléculas lo cual puede conducir al edema y muerte de la mitocondria(99). Por este motivo, el bloqueo mediante la Ciclosporina A de la ciclophilina D que se relaciona con el MPTP ha despertado especial interés como posible candidato terapéutico(100,101).

-Peroxidación de membrana y Neuroinflamación(102–105). La LAT activa una respuesta inflamatoria con liberación de citokinas, quimiokinas y factores de crecimiento (TNF, IL1, IL6, ADP) por la microglía, astrocitos y neuronas. Tras el TCE, existe una rápida y extensa activación de la microglía con un patrón multifásico. Existe además una compleja dualidad por la cual la misma molécula o célula puede dar lugar a fenómeno pro-/antiinflamatorios que pueden resultar perjudiciales o beneficiosos(106) en circunstancias particulares lo cual dificulta demostrar el beneficio del bloqueo de alguna de estas moléculas(107,108). La fagocitosis (o fagoptosis como se prefiere denominar más recientemente) de las neuronas dañadas y detritus celulares parece estar mediada por la exposición de elementos de la capa interna de la membrana celular (señales *eat-me*) como la fosfatidilserina que son reconocidos por la microglía activada. Sin embargo, es necesario que se confirmen que las señales de fagoptosis sean secundarias a la LAT antes de considerar la modulación de estas una nueva diana terapéutica.

Por otro lado, existen menos evidencias sobre el papel de la desmielinización como responsable secundario de la disfunción del axón. Existe incertidumbre sobre si las disrupciones evidenciadas en las vainas de mielina son secundarias al daño mecánico del axón o si, por el contrario, contribuyen activamente a su disfunción de forma primaria. A favor de la última hipótesis se han encontrado

oligodendrocitos apoptóticos en la fase aguda y crónica tras TCE que justificarían ausencia de mielinización de axones normales.

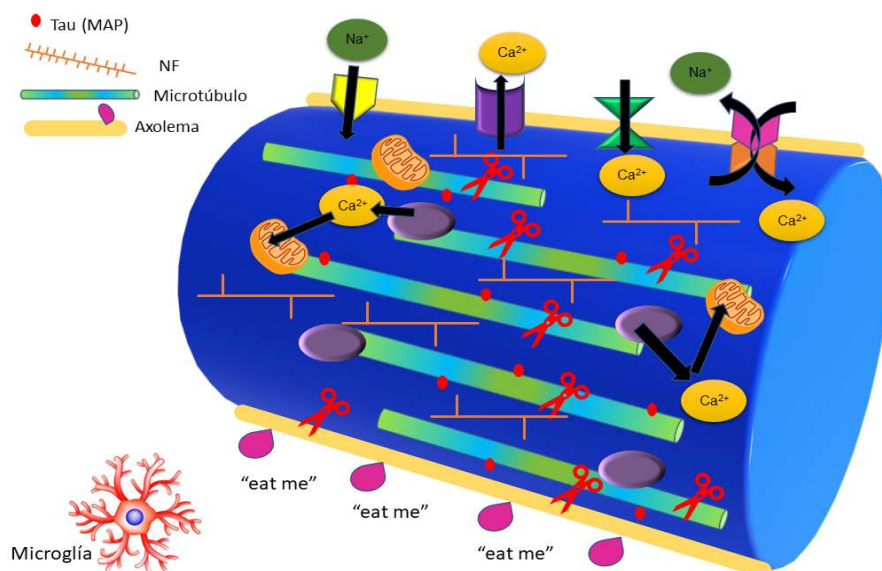


Figura 1: Esquema sobre la fisiopatología de la lesión axonal secundaria.

3. 2. 6. Diagnóstico y monitorización de la LAT.

La sospecha clínica se establece cuando se asocian los siguientes criterios: 1) evidencias sobre un mecanismo lesional de aceleración-deceleración de intensidad proporcional a la gravedad del TCE; 2) pérdida inmediata del nivel de consciencia (salvo en las formas más leves) y 3) hallazgos en las pruebas de imagen sugerentes de la LAT. Sin embargo, las pruebas de imagen convencionales como veremos más adelante tienen limitaciones a la hora de detectar y determinar la extensión de la LAT. Más recientemente se ha intentado implementar el uso de biomarcadores de LAT en LCR, sangre periférica o muestras de microdialisis con limitaciones debidas al perfil temporal y especificidad por LAT de los mismos(109). Entre los candidatos caben destacar los productos de degradación de la espectrina, las cadenas de neurofilamentos (NF-L y pNF-H), péptidos β -amiloide ($\text{A}\beta 40$, $\text{A}\beta 42$) y las distintas isoformas de la proteína tau(110–114). Las evidencias sobre el papel de los biomarcadores de daño axonal para detectar y establecer la extensión y evolución de la LAT son prometedoras pero limitadas. Las carencias afectan principalmente a la ausencia de determinaciones seriadas, el estudio de los niveles en varios fluidos

corporales y análisis de neuroimagen avanzada. Es un campo de investigación en desarrollo que permitirá mejorar la detección de la LAT primaria, prevención y monitorización de LAT secundaria y evaluar nuevos tratamientos.

3. 2. 7. Consecuencias de la LAT.

Dependiendo del subtipo neuronal y distancia entre el punto de interrupción del axón y el soma, es posible que tras la lesión del axón se pueda producir la muerte de toda la neurona. No obstante, lo habitual es que se produzca la degeneración del extremo distal, seguida de fragmentación y contracción de la mielina para que finalmente la microglía y macrófagos digieran los productos de degradación de la mielina y otros detritus. Este proceso produce también la desaferentización de los núcleos neurales con los que se relacionaba sinápticamente la neurona con el axón dañado. Esta afectación de la conectividad se cree que es más difusa si cabe que la LAT propiamente dicha debidos a las complejas redes de interconexión del SNC(115). Existen diversos procesos que finalizan en la degradación del extremo distal del axón dañado (pero no interrumpido) y que se denomina degeneración *Walleriana-like*. La regulación molecular de este proceso puede ofrecer nuevas dianas terapéuticas(116).

El proceso por el cual las neuronas intactas vecinas generan nuevas relaciones sinápticas con las neuronas desaferentizadas por la LAT explicaría los mecanismos de plasticidad “beneficiosa” (117) y “perjudicial” (118,119) documentadas en todo el espectro de gravedad del TCE en modelos animales. Existe también enorme interés en conocer mejor los mecanismos por los cuales parece que las metaloproteasas modifican la matriz extracelular para favorecer estos procesos de sinaptogénesis(120,121).

En la actualidad no se comprende completamente la relación exacta entre las manifestaciones clínicas de las distintas fases de la evolución tras el TCE y los distintos componentes fisiopatológicos de la lesión difusa primaria (LAT, daño microvascular) y secundaria (trastorno metabólico, excitotoxicidad, daño hipóxico-isquémico). A la complejidad de estos fenómenos dinámicos se añade los procesos característicos de las lesiones focales (pérdida de neuronas en el centro de los focos contusivos, efecto masa, hipometabolismo y daño excitotóxico

en las zonas pericontusión) que con frecuencia pueden acompañar a los pacientes con lesiones difusas.

4. DIAGNÓSTICO.

La heterogeneidad propia del TCE requiere el uso de múltiples modalidades de neuroimagen porque no existe una técnica por sí sola capaz de detectar y caracterizar todas las lesiones asociadas al TCE. A continuación, se realizará una revisión de las técnicas de neuroimagen empleadas en el manejo de los pacientes con TCE prestando especial atención a las secuencias de RM avanzada, concretamente el tensor de difusión.

4.1. Neuroimagen convencional.

4.1.1. Tomografía computarizada (TC).

La TC continúa siendo la prueba de imagen principal para detectar lesiones con efecto masa que requieran tomar decisiones sobre el manejo médico y quirúrgico del paciente con TCE en la fase aguda(122–125). Entre sus ventajas se encuentra su fácil disponibilidad en la mayoría de los centros y la corta duración para la adquisición e interpretación de imágenes, lo cual es especialmente útil en pacientes agitados o inestables(126,127). Sin embargo, la TC tiene limitaciones a la hora de identificar lesiones difusas de sustancia blanca o la afectación de los componentes de la fosa posterior(128,129). A pesar de ello, tanto los hallazgos individuales de la TC (lesiones masa, desplazamiento de la línea media, estado de las cisternas basales) y las distintas clasificaciones (Anexo II) de las lesiones evidenciadas en la TC han demostrado su utilidad pronóstica por lo que son elementos incluidos en los modelos pronósticos más frecuentemente empleados como se explica en el apartado correspondiente.

4.1.2. Resonancia magnética (RM) convencional.

La RM convencional sólo detecta lesiones en el parénquima que son macroscópicamente visibles y no aporta información sobre la microestructura y orientación del tejido. La detección de los distintos tipos de hemorragia

intracraneal depende de: la integridad de los eritrocitos, estado de oxigenación de la hemoglobina, presencia de otros metabolitos (ferritina, hemosiderina, desoxihemoglobina), potencia del campo magnético, ancho de banda del receptor y de la secuencia de RM. En el contexto clínico del paciente con TCE, se emplean cuatro secuencias principalmente: secuencias potenciadas en T1, T2, *fluid-attenuated inversion recovery*(FLAIR) y T2- *weighted gradient echo*.

-La secuencia FLAIR es especialmente útil para identificar el edema cerebral, contusiones cerebrales, la HSA y la HIV(130,131). Es capaz de mejorar la identificación de LAT no hemorrágica en localizaciones próximas a los ventrículos con respecto a la secuencia T2. Sin embargo, su capacidad diagnóstica es tiempo-dependiente en cuanto a que en las fases más tardías del TCE, las hiperintensidades en FLAIR se pueden corresponder con zonas de encefalomalacia y gliosis (132,133).

-Comparada con la secuencia FLAIR, la secuencia potenciada en T2-eco de gradiente es superior en la identificación de la sangre intraparenquimatosa (macrófagos rellenos de hemosiderina), de lo que se deduce su utilidad en la identificación de la LAT hemorrágica(134). Las lesiones hemorrágicas se visualizan como pequeños focos hipointensos en las regiones típicamente susceptibles a sufrir LAT, pero de un tamaño superior al real por las distorsiones del campo magnético. Estas lesiones permanecen estables en número, aunque también se ha descrito su disminución en la fase crónica tras TCE(135).

La detección de la afectación y extensión macroscópica de la LAT a través de la RM convencional ha sido estratificada en varias clasificaciones que se detallan en el anexo III. También se ha estudiado la distinta capacidad diagnóstica de LAT de cada una de estas secuencias(136). Además, se ha comprobado la utilidad pronóstica derivada de la detección de las lesiones de sustancia blanca por estas secuencias e inadvertidas por la TC craneal(137,138). Aunque la afectación más profunda por LAT se ha asociado con el peor pronóstico de los pacientes en el contexto del TCE(129,139), es posible que dependa más de otras características más específicas como la naturaleza hemorrágica, bilateralidad, la localización en la porción posterior del troncoencéfalo(140-142) y de la medida en número y volumen de las mismas(143-147). Sin embargo, las secuencias de RM

convencional tienen importantes limitaciones que conllevan la infraestimación de la LAT con veremos a continuación.

4. 2. Neuroimagen avanzada.

4. 2. 1. Susceptibility-weighted imaging (SWI).

La secuencia SWI es la más sensible para detectar los depósitos de hemosiderina cerebrales(148,149). Además, es capaz de identificar las microhemorragias de menor volumen, localización más profunda y de manera más precoz que la secuencia potenciada en T2-eco de gradiente. Su interpretación en ocasiones es más dificultosa debido a que la desoxihemoglobina contenida en las venas puede simular lesiones hemorrágicas. Además, un estudio con correlación entre los hallazgos histopatológicos y de la SWI en un modelo en ratas demostró la “invisibilidad” de estas lesiones al estudio con SWI en las primeras 24h tras TCE(150). Existen algunos estudios que han demostrado la relación de los hallazgos obtenidos en estudios con la secuencia SWI con la gravedad y el pronóstico de los pacientes(134,151,152) mientras que otros no han confirmado dicha relación(153).

4. 2. 2. Diffusion -weighted imaging (DWI) y Diffusion tensor imaging (DTI, Tensor de difusión) (154,155)

A) ¿Qué es la difusión? Tipos de difusión.

La difusión es un proceso físico por el cual las moléculas de agua modifican su posición a través de movimientos traslacionales arbitrarios debido a su energía térmica inherente (movimiento Browniano). Durante estos desplazamientos, las moléculas de agua colisionan entre sí lo cual modifica la dirección del movimiento. Este movimiento de las moléculas puede ser definido por una constante física denominada coeficiente de difusión (D) y se relaciona con la raíz cuadrada de la media de desplazamientos (*root mean square*, RMS) en un tiempo concreto a través de la siguiente fórmula descrita por Einstein: $RMS = \sqrt{2Dt_{diff}}$. Los factores que condicionan la difusión en una solución o líquido puro son el peso molecular, la temperatura y las interacciones entre las moléculas (viscosidad).

Este proceso se desarrolla así en un medio en el cual no hay obstáculos o los obstáculos han perdido por completo una disposición ordenada. A este desplazamiento y cambio de dirección al azar se denomina por tanto difusión de tipo libre. La distribución de los desplazamientos sigue una distribución gaussiana de media 0 lo cual quiere decir que es más probable que la molécula se desplace una distancia corta que una larga, y, de hecho, la distancia más probable de desplazamiento es 0. Sin embargo, esto no quiere decir que no haya sufrido desplazamientos, sino que la posición al principio y final del tiempo observado es la misma debido a una tendencia a retroceder los desplazamientos ejecutados. Si pudiéramos visualizar este proceso de forma tridimensional, la representación de los desplazamientos de las moléculas de agua sería una esfera perfecta debido a que han recorrido la misma distancia en cada una de las direcciones del espacio por cada unidad de tiempo. A esta difusión uniforme también se denomina que es de tipo isotrópica. En el extremo contrario, cuando las moléculas de agua están contenidas dentro de estructuras impermeables continuas se produce un impedimento a la progresión de las moléculas más allá de un recorrido máximo en una dirección concreta. A este tipo de difusión se le denomina difusión restringida o limitada. En el contexto del SNC, este tipo de difusión se produce en las moléculas de agua contenidas en el espacio intracelular. Por tanto, las propiedades de la difusión están en gran parte determinadas por la geometría de la membrana celular y el tamaño celular. En el caso de que existan obstáculos, pero sin constituir una barrera continua como en el caso de la difusión restringida, el desplazamiento de las moléculas de agua se ve solo entorpecido en la dirección en la cual se localizan las barreras. Si las barreras constituyen una estructura organizada, especialmente si la geometría de las barreras es cilíndrica (ej. el axón), las moléculas de agua dejarán de tener una difusión libre para hacerlo predominantemente de forma paralela al eje mayor del obstáculo de difusión. Este tipo de difusión es propia de las moléculas de agua localizadas en el espacio intersticial. A esta difusión entorpecida (del inglés *hindered*) se denomina que es de tipo anisotrópica.

En el caso de las difusiones restringida y entorpecida, el proceso de difusión no sigue una distribución gaussiana.

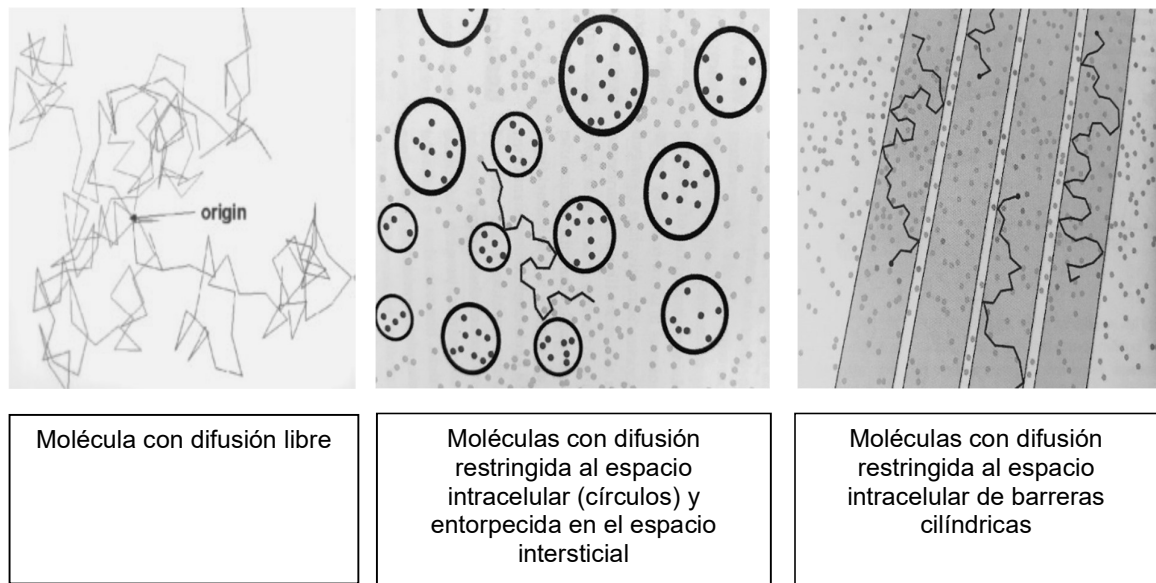


Figura 2. Tipos de difusión

Posibles fuentes de anisotropía en el SNC.

En el contexto del tejido humano la complejidad de la microestructura subyacente dificulta las interpretaciones del cociente de difusión. En los tejidos biológicos como es el SNC, los componentes tisulares (obstáculos) que determinan las propiedades de la difusión de las moléculas de agua intracelulares y del espacio intersticial son: la membrana celular, la viscosidad del citoplasma y del medio intercelular, las estructuras subcelulares (núcleo, mitocondria, elementos del citoesqueleto) y la velocidad del transporte intraaxonal.

El valor de D para el agua libre es $3 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ mientras que es una tercera parte en el caso del agua del parénquima ($0.8 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$) lo que sugiere que las moléculas sufren varios choques con los obstáculos. Curiosamente, la anisotropía de las moléculas de agua en el parénquima cerebral in vivo y ex vivo es similar, aunque la constante D sea menor ex vivo (por su menor temperatura). Se debe a que para un tiempo medio típico de medida de la difusión (10–100ms), la distancia de difusión del agua en el parénquima cerebral es habitualmente 4–15 μm . Sin embargo, el tamaño de los obstáculos es mucho menor. Así, aun en el experimento ex vivo las moléculas de agua habrán difundido una distancia

suficiente como para proporcionar información sobre la orientación del tejido (anisotropía).

La sustancia blanca (SB) se compone de cientos o miles de axones mielinizados empaquetados por lo que las propiedades de la difusión de la SB son más fácilmente interpretables que en el caso de la sustancia gris. Aunque las moléculas de agua intraneurales presenten una difusión de tipo restringido, tendrán mayor facilidad para desplazarse en la dirección paralela al eje principal del axón que constituye una prolongación cilíndrica del soma neural. Del mismo modo, las moléculas del espacio intersticial con difusión de tipo entorpecida presentarán mayor facilidad para desplazarse en la dirección paralela al eje principal del fascículo. Así, si determinamos las propiedades de la difusión del agua en la SB podremos estimar la dirección e integridad de los haces de fibras que recorren el cerebro.

Para determinar en qué medida cada uno de los elementos tisulares contribuyen a la anisotropía es necesario revisar los siguientes estudios más relevantes:

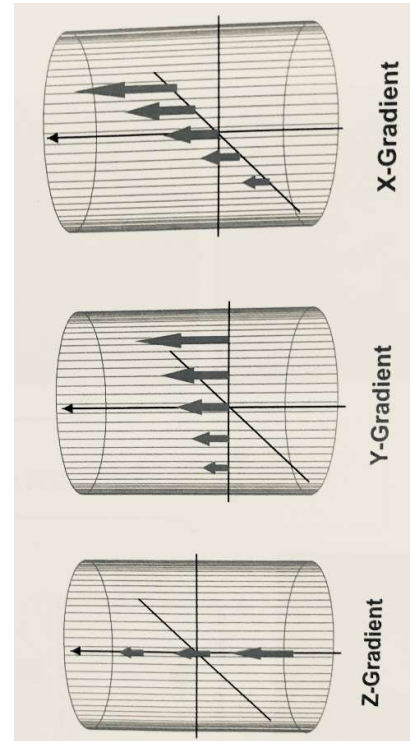
-Mielina: gracias a los estudios comparativos del coeficiente de difusión entre nervios mielinizados y no mielinizados en animales(156,157) y en la sustancia blanca de pacientes recién nacidos(158) en los que la mielinogénesis es incompleta parece claro que el estado de mielinización por sí solo no es un componente esencial (pero sí un modulador) para determinar el grado de anisotropía del tejido cuando el resto de los elementos están íntegros.

-Citoesqueleto y transporte axonal: Los experimentos realizados con la aplicación de Vinblastina (despolimeriza microtúbulos)(159) y el estudio del axón gigante de calamar(156) (que debido a sus dimensiones permite estudiar la difusión del componente intraaxonal de forma independiente del intersticial) también desviaron la atención del citoesqueleto hacia la membrana axonal como elemento celular principal en la determinación del grado de anisotropía. En conclusión, las evidencias sugieren que la difusión anisotrópica del agua en el tejido nervioso se debe principalmente al empaquetamiento denso de los axones y a la impermeabilidad relativa de su membrana al agua, mientras que el grado de mielinización actúa como un modulador del grado de anisotropía en un tracto determinado.

B) ¿Cómo medir la difusión?

El gradiente de campo magnético es un tipo de tecnología que introduce una heterogeneidad lineal en el campo magnético. En el imán, el campo magnético es paralelo con el eje del cilindro del imán (eje Z) se denomina gradiente B_0 . El eje X e Y se corresponde con las orientaciones derecha-izquierda y craneocaudal respectivamente. Cuando se generan gradientes magnéticos en cualquiera de estos tres ejes, la fuerza de B_0 (flecha gruesa) sufre modificaciones proporcionales. Combinando estos tres ejes existe una versatilidad para determinar la difusión en múltiples direcciones del espacio.

Figura 3. Ejes de los gradientes de difusión.



Cuando se aplican pulsos de gradientes de desfase y refase la señal de RM se hace sensible a los movimientos de las moléculas (*diffusion weighted*). Esto se debe a que la reubicación (alineación del eje de rotación del spin del protio) completa solo se produce en las moléculas que no modificaron su posición en el tiempo transcurrido entre la aplicación de los dos pulsos de gradientes. Las moléculas que se hayan desplazado podrán ser detectadas porque presentarán una fase distinta a las moléculas estacionarias. La RM no es capaz de detectar la fase de cada molécula individual pero sí es capaz de determinar la reubicación incompleta a través de la caída de intensidad de señal. En la siguiente figura se representa en la parte superior el comportamiento de moléculas de agua que se desplazan de forma arbitraria durante el tiempo en que se aplican los dos gradientes magnéticos. La reubicación imperfecta producida por este tipo de desplazamientos se detecta como una caída de señal. Sin embargo, si el desplazamiento de las moléculas se produce de una forma organizada (parte inferior de la figura), la reubicación completa es posible y no habrá caída de señal sino una desviación de la fase recibida.

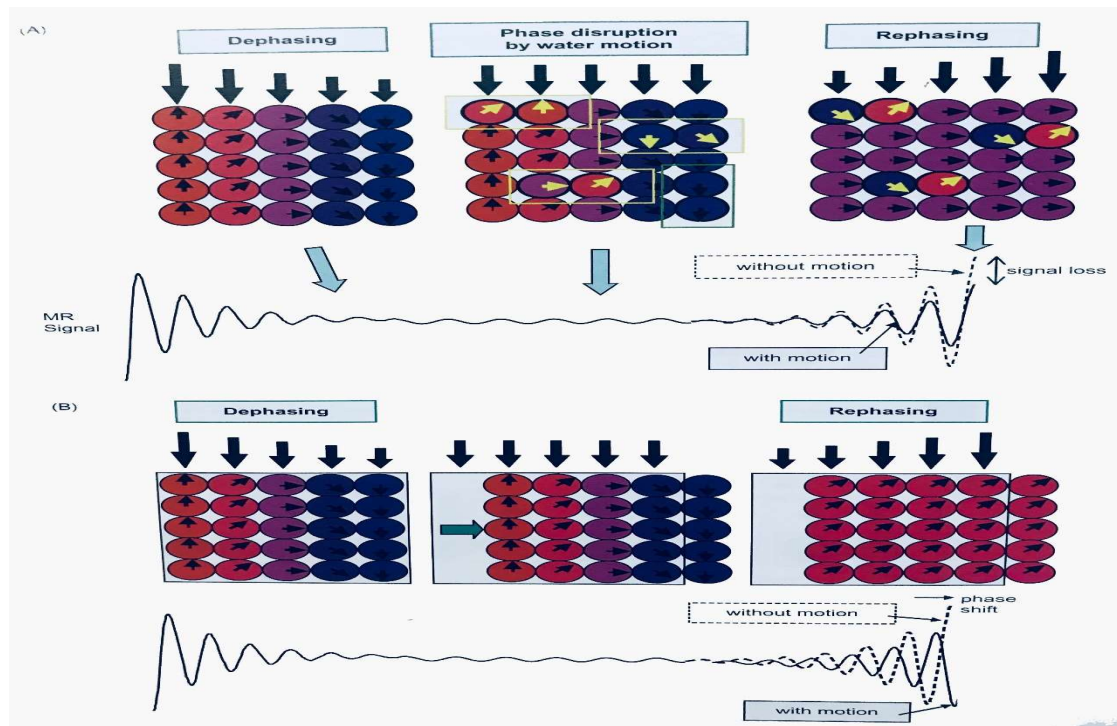


Figura 4. Efecto de los movimientos de las moléculas en un experimento con aplicación de dos gradientes.

Sin embargo, en la práctica habitual se emplea un esquema distinto para evitar la pérdida de señal debido a la heterogeneidad de los gradientes u otros artefactos. Así el método más frecuente para sensibilizar la señal de RM a la difusión molecular es el *Pulse Gradient Spin Echo* (PGSE).

Si llamamos S_0 a la intensidad de señal sin aplicar gradientes de difusión y S a la intensidad de señal tras aplicar una pareja de gradientes, la atenuación de la señal se explica según la siguiente fórmula de Stejskal-Tanner:

$$S/S_0 = f(\Delta, D, G, \delta);$$

donde Δ es el intervalo de tiempo entre el inicio y fin de los gradientes, D el coeficiente de difusión y G y δ hacen referencia al fuerza y duración de los gradientes respectivamente. Por tanto, la única incógnita de la fórmula es D . Igualmente, de esta fórmula se deduce que la caída de señal (sensibilidad a la difusión) se ve favorecida por tiempos más prolongados y gradientes más potentes y duraderos.

La secuencia DWI determina el desplazamiento neto de las moléculas de agua en un voxel (equivalente al píxel en tres dimensiones) producido durante unos pocos milisegundos. Si el tiempo de difusión es muy corto, la información obtenida sobre el desplazamiento de las moléculas de agua será representación de la viscosidad local. Sin embargo, si permitimos que las moléculas difundan un tiempo suficiente la información obtenida permitirá, a través de la medida del grado y dirección de la difusión de las moléculas de agua de cada voxel, inferir la ultraestructura del tejido en el que difunden. En el caso del cerebro, considerando que el tiempo en el que se mide el desplazamiento de las moléculas de agua es de tan solo unos 40 milisegundos, este desplazamiento es de tan solo unos pocos micrómetros. Si durante este tiempo las moléculas de agua no encuentran obstáculo alguno (como es el caso del LCR), su desplazamiento será el mismo hacia todas las direcciones del espacio. En este caso, la señal de RM recibida será la misma también independientemente de la orientación del gradiente de difusión. En el caso contrario, cuando las moléculas de agua interaccionan con una barrera (membranas celulares, macromoléculas, organelas) que impide el desplazamiento en alguna de las direcciones del espacio, la difusión será menor en la dirección a la que se opone la barrera y será mayor en la dirección paralela al eje principal de organización de la estructura barrera. En este caso, la señal de difusión obtenida dependerá de la orientación del gradiente de difusión con respecto a la orientación del tejido. De este modo, si medimos el cambio en la señal que se produce tras aplicar gradientes de difusión en distintas direcciones podemos obtener información sobre la organización del tejido. Sin embargo, no hay que olvidar que la señal obtenida en cada *voxel* es la resultante de un entorno microestructural complejo (distintos tipos y tamaños celulares, densidad, etc.) dado que la mayoría de las imágenes de RM tienen una resolución espacial de 2-3mm, pero las distancias máximas recorridas durante el tiempo de gradiente de difusión (micrómetros) es mucho menor. Es decir, para cada voxel, la contribución de los distintos elementos microestructurales al grado de anisotropía se promedia. Podríamos entenderlo como que en cada píxel existe una doble capa de información: una capa corresponde con la anatomía microscópica (membrana axón, citoesqueleto, capas mielina) y otra capa que se corresponde con el

ordenamiento macroscópico en haces de la primera capa (ordenamiento grupos de axones). Por tanto, solo cuando estas dos capas se encuentren íntegras en el mismo píxel podremos medir la anisotropía.

C) La Elipsoide de difusión.

La secuencia DTI infiere estos conceptos para representar la difusión a través de un tensor matemático de 3x3 que describa la cantidad y dirección de la difusión en cada *voxel* a través de la relación establecida entre la señal medida y el gradiente de difusión aplicado. El tensor de difusión puede ser representado como un elipsoide tridimensional cuyo eje mayor representa la dirección principal de difusión y, por tanto, la orientación del haz de axones. Sin embargo, para definir un elipsoide necesitamos al menos 6 parámetros:

-3 *Eigenvalores* ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$). Corresponden a la longitud del eje mayor, medio y menor que definen la forma del elipsoide. Son independientes de la relación entre el eje del gradiente aplicado y el eje mayor de la organización del tejido.

-3 *Eigenvectores* (ϵ_1, ϵ_2 y ϵ_3). Indican la dirección de los ejes anteriores. Son dependientes de la relación entre el eje del gradiente aplicado y el eje mayor de la organización del tejido

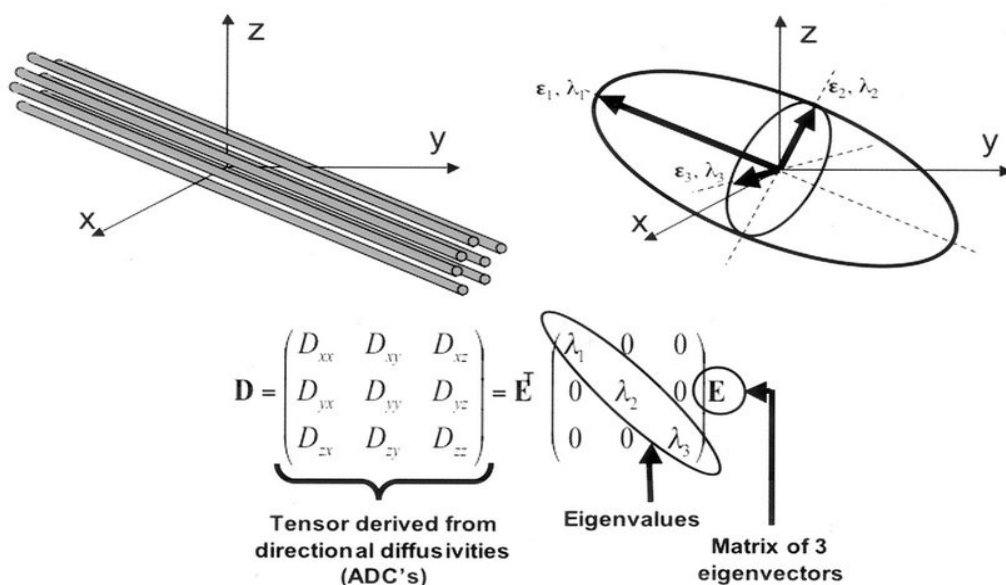


Figura 5. Elipsoide de difusión y matriz del Tensor de difusión.

Sin embargo, no es posible obtener los 6 parámetros del tensor directamente a través de la información recibida de la secuencia DTI. Únicamente podemos medir

la extensión de la difusión a lo largo de varias direcciones, y, por tanto, necesitaremos al menos determinar el cociente de difusión en 6 direcciones distintas del espacio. En realidad, se necesita al menos 7 imágenes porque se debe obtener la imagen B_0 que se corresponde a la secuencia que no está sensibilizada al movimiento (S_0). Normalmente, en la práctica clínica habitual se manejan secuencias de 25 y 32 direcciones del espacio.

Una de las principales ventajas del DTI es que es capaz de sintetizar, con ciertas limitaciones, una microestructura compleja a través de una serie de simples medidas cuantitativas obtenidas del tensor de difusión. En lugar de representarse los elipsoides de cada píxel, se transforman a mapas en escala de grises o color (64 bits). Entre las variables cuantitativas obtenidas del DTI cabe destacar:

-**Apparent diffusion coefficient (ADC)**

-**Mean diffusivity (MD)**: es la media de los tres eigenvalores $(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 / 3)$.

-**Trace**: Se calcula sumando los tres eigenvalores $(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)$.

MD y Trace indican la difusión media que se produce en un voxel independientemente de la anisotropía del tejido y la dirección del gradiente (*rotationally independent*), es decir, indican el contenido global de agua. Su valor determina el tamaño global del elipsoide.

-**Fractional anisotropy (FA)**. Es una medida del grado de anisotropía del tejido. Puede tomar valores desde 0 (la difusión es libre) a 1 (la difusión se produce en tan solo una dirección. Se corresponde con la forma del elipsoide del tensor.

Histopatológicamente parece corresponderse con el número y densidad de empaquetamiento de los axones.

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

-**Axial diffusivity (AD)**. Cuantifica la difusión que se produce en el eje paralelo al de orientación principal del elipsoide ($AD = \lambda_1$). Su valor se ha relacionado con el daño en el axón, especialmente su fragmentación.

-**Radial diffusivity (RD)** Cuantifica la difusión que se produce en los dos ejes perpendiculares al de orientación principal ($RD = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$). Su valor se correlaciona con la alteración de la mielina.

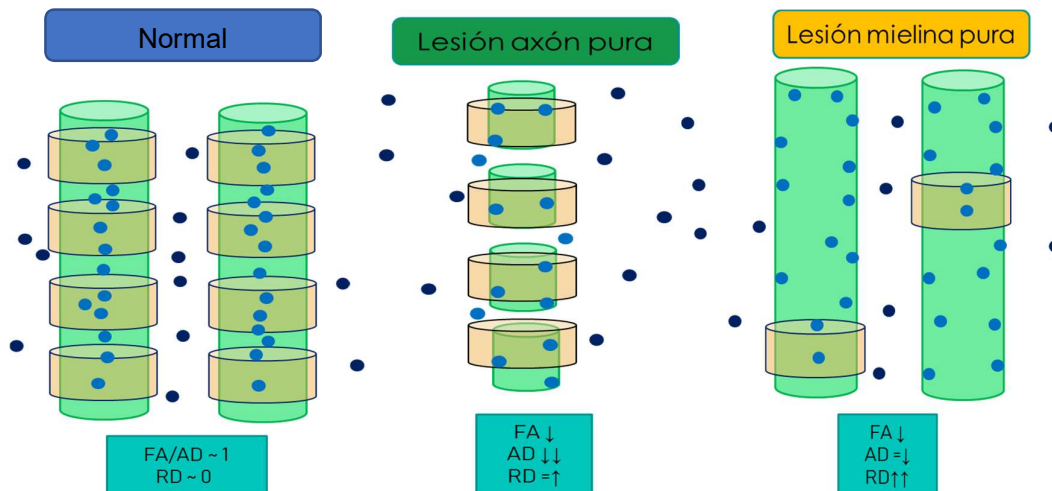


Figura 6. Correspondencia de los tipos de difusión en los parámetros del DTI.

La FA refleja la contribución relativa de la AD y RD, por lo que combinaciones de valores de AD y RD pueden dar lugar al mismo valor de FA. Por este motivo, del valor aislado de FA no es posible extraer el valor de AD ni RD. No obstante, conviene no olvidar que dada las diferencias en la escala espacial entre la distancia difundida y el tamaño del *voxel*, estas medidas solo ofrecen una información muy simplificada de la verdadera microestructura del tejido. Además, los valores de la FA y otras medidas derivadas del DTI se ven influenciadas por factores propios de la técnica (fuerza del campo magnético, número de direcciones, b-valor, artefactos) y fisiológicos. Por tanto, la interpretación de los valores de las medidas del DTI debe ser considerado siempre una aproximación indirecta de la verdadera microestructura del tejido. Otras técnicas de neuroimagen avanzada como HARDI (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*) y DKI (*Diffusion Kurtosis Imaging*) y otros modelos basados en los elementos celulares (CHARMED, NODDI) intentan proporcionar información sobre la anisotropía a nivel tisular y no a nivel de voxel como ofrece el DTI. Actualmente, su adquisición requiere mucho tiempo y su utilidad clínica es muy limitada.

En el Anexo IV se resumen los pros y contras de la técnica DTI.

D) Metodología de análisis.

Existen distintos métodos de análisis para interpretar los datos obtenidos del DTI con ventajas y limitaciones características (Anexo V) de cada uno y que, por tanto,

se deben tener en cuenta en cada escenario clínico. Se pueden agrupar en cuatro métodos principales:

- Global: consiste en la cuantificación de una variable del DTI (FA, MD, RD o AD) en todos los voxels que corresponden a SB y posteriormente sintetizarlo usando un histograma del cual se pueden obtener algunos parámetros de interés (mediana, media, localización y altura del pico) para comparar grupos de pacientes.

- Regional: en este caso las variables del tensor se calculan únicamente en una región de interés (*Region Of Interest*, ROI) que se dibuja de forma manual o semiautomática.

- Voxel-based* (VBA): inicialmente se requiere que la imagen obtenida del DTI del paciente se alinee y asemeje a la morfología groseramente con respecto a un modelo considerado como referencia normal (template). Posteriormente se analizan las diferencias en la variable del tensor voxel a voxel entre el paciente y el modelo normal para establecer diferencias significativas. Sobre los mapas normalizados se pueden dibujar también ROIs.

- Tractografía: los haces de fibras de sustancia blanca se reconstruyen tras la integración de la información obtenida de las variables del tensor en cada voxel. Se dibuja un ROI de inicio y otro de terminación según los conocimientos en neuroanatomía existentes y se aplican unos parámetros mínimos de FA, longitud y curvatura de los haces que se quieren reconstruir entre ambos ROIs. Posteriormente se puede calcular número, densidad y longitud de los haces de fibras.

E) Limitaciones del modelo y su interpretación.

Las medidas obtenidas del DTI son proporcionadas a través de un modelo matemático simplificado que representa la difusión media de un voxel asumiendo una serie de circunstancias que no se cumplen en la realidad:

- El modelo del DTI asume que el fenómeno de la difusión sigue una distribución Gaussiana cuando, en realidad, la difusión que principalmente se detecta corresponde a la difusión de las moléculas de agua intracelulares siendo de tipo restringido (distribución no Gaussiana)

- Asume que en cada voxel existe una única dirección de orientación de las fibras.

-Se considera que la temperatura a la que difunden las moléculas es constante y que no existe intercambio de moléculas de agua entre los compartimentos intra- y extracelulares.

-Fuentes biológicas de error: 1) debido a la falta de sistemática en la adquisición y análisis del DTI no existen datos sobre los valores normales de FA en la población general. También se desconoce la variabilidad de estos valores atendiendo a factores epidemiológicos como la edad, género, raza, consumo de alcohol y ciertos fármacos. 2) Tiempo de evolución de la enfermedad de estudio en el momento de la realización del DTI. 3) Arquitectura de fibras compleja, especialmente problemática son las *crossing fibers*.

-Fuentes técnicas de error: efecto de volumen parcial (proximidad a hueso o LCR), diferencias en los parámetros de adquisición del DTI y metodología de análisis de datos.

F) Correlación entre el DTI y la fisiopatología de la LAT.

Las principales evidencias proceden de modelos animales de lesión tipo LAT en los que posteriormente se correlacionaron los datos obtenidos del análisis del DTI realizado en distintos tiempos tras el traumatismo con los hallazgos histopatológicos de los especímenes. Normalmente se emplea el microscopio electrónico y las tinciones inmunohistoquímicas dirigidas a discriminar la lesión del axón (anticuerpos frente APP y NF) y de la mielina (anticuerpos frente a la proteína básica de la mielina, MBP). Li y colaboradores (160,161) comprobaron cómo en la fase hiperaguda (12h-5 días) los ratones lesionados (aceleración rotacional) presentaron disminución del valor de FA y AD (sin alterarse la RD) que se correlacionó con la lesión pura del axón (compromiso del transporte intraaxonal con acúmulo de vesículas en las dilataciones varicosas). En la fase aguda (5-7 días) la alteración de la FA persistía debido a un incremento del valor de la RD a pesar de la pseudo-normalización de la AD lo cual se correspondía con la deslaminación y desintegración de las capas de mielina evidenciada bajo el microscopio. Una asociación similar entre la afectación de la mielina y el incremento de la RD fueron detectadas por Song(162). Hallazgos similares a los descritos por Li ya habían sido desarrollados en modelos de impacto cortical controlado en ratones por MacDonald(163,164) evaluados hasta 1 mes después del

TCE. Los estudios sobre la correlación entre los resultados de la microdiálisis y los datos procedentes del DTI son muy escasos(165).

G) Asociación entre el DTI y el pronóstico de los pacientes con TCE.

Existen numerosas publicaciones sobre las características del DTI en los pacientes con TCE(166). No obstante, los estudios se caracterizan por muestras de pacientes pequeñas, frecuente ausencia de controles sanos, heterogeneidad en las características de los pacientes por incluir pacientes de distinta gravedad y proporciones desiguales, variabilidad en las características y tiempo de adquisición del DTI, distintas metodologías de interpretación de los datos, discrepancias en las variables resultado evaluadas y ausencia de determinación de la fiabilidad del método. La mayor parte de los artículos han demostrado la capacidad del DTI para demostrar diferencias entre pacientes con TCE y controles sanos pero la magnitud y sentido de esta diferencia no es consistente entre los distintos autores. Con frecuencia, los autores describen disminución de la FA e incremento de la MD durante la fase aguda(167–175). Sin embargo, existen algunos trabajos realizados en la fase hiperaguda en los cuales se describe incremento de la FA que parece estar relacionado con el edema propio de los primeros días tras el TCE. Las reducciones de la FA también se han relacionado con la gravedad del TCE(176) y con los déficits cognitivos tras TCE en población adulta y pediátrica(177–180). Por otro lado, es aún más desconocida la evolución de las características del DTI a lo largo del tiempo tras el TCE y cuál es el periodo tras el TCE en el que los datos de DTI obtenidos puedan aportar más información sobre el pronóstico de estos pacientes. En cuanto a los cambios dinámicos del DTI, algunos autores han descrito un empeoramiento progresivo de los valores de FA mientras que otros han evidenciado una recuperación parcial de los valores de la FA en las fases más tardías tras el TCE(179,181–186). Además, existe escaso conocimiento sobre la existencia de relación entre la modificación longitudinal del DTI con el grado de recuperación que experimentan algunos pacientes.

4.2.3. RM Espectroscopía.

Esta técnica permite la detección semicuantitativa de metabolitos de interés en áreas cerebrales. En el contexto del TCE, se ha prestado atención al N-

acetilaspártato (NAA), colina (Cho) y el cociente de los mismo con creatinina o lactato. Se ha identificado la asociación entre cocientes disminuidos de NAA/Cr y NAA/Cho junto a niveles elevados de Lactato en los pacientes que presentaron mala evolución en población adulta con TCE(187) en relación con la disfunción metabolismo mitocondrial.

5. MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN TRAS TCE Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Además de las mejorías que se deben producir en el tratamiento, no son menos importantes las que también se deben producir en los métodos empleados para valorar la evolución y resultado de estos pacientes. La investigación debe ir dirigida a optimizar y seleccionar las escalas y test que aporten la información necesaria sobre la afectación de las distintas áreas (funcionales, cognitivas, emocionales, físicas y psíquicas) tras el TCE. Esta evaluación es esencial para determinar la eficacia de tratamientos futuros, guiar las líneas de rehabilitación, evaluar patrones de recuperación/deterioro tardío y comparar resultados entre centros y países con distintos protocolos de manejo del TCE.

Tradicionalmente, entre los supervivientes, la escala de evaluación empleada ha sido la *Glasgow outcome scale* (GOS)(188) que atiende principalmente a la afectación de la independencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria y la reincorporación a la vida laboral o escolar. A pesar de las ventajas debidas a su simplicidad y amplio uso entre los distintos estudios fue necesario el desarrollo de una versión extendida (GOSE)(189) según se estructura en el Anexo VI. Sin embargo, aun habiendo incrementado el número de las categorías, esta escala continúa teniendo limitaciones para incluir la afectación de múltiples esferas neuropsicológicas durante la evolución tras el TCE. El GOSE tampoco es capaz de identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían de tratamientos rehabilitadores dirigidos o detectar las pequeñas diferencias clínicamente relevantes que se producen a lo largo del tiempo(190).

La heterogeneidad de las secuelas tras TCE y la variabilidad en el patrón de recuperación o empeoramiento a medio y largo plazo justifican el enorme desarrollo que se ha producido en la elaboración de más de 1000 herramientas y

escalas de medida de resultado(191). Parece claro que no existe una única medida que por sí sola proporcione la información suficiente sobre el grado y tipo de afectación de los distintos dominios tras TCE y, por tanto, pueda ser considerada como medida de resultado en estudios sobre nuevos tratamientos(192). Idealmente se debe recopilar información sobre los siguientes dominios: nivel de consciencia, funcionalidad para desarrollar actividades básicas de la vida diaria, déficits cognitivos (memoria, atención y funciones ejecutivas como la velocidad de procesamiento), afectación global, satisfacción y calidad de vida, síntomas pos-conmoción y psicológicos (ansiedad-depresión, stress). Sin embargo, el problema persiste hasta que no se sintetice y asegure la homogeneidad en el uso de estas herramientas entre todos los investigadores teniendo en cuenta cuáles deben ser los test imprescindibles y aquellos opcionales según la situación neurológica del paciente y así hacer posible la comparación de resultados. Cada una de estas herramientas tienen sus ventajas e inconvenientes, por ejemplo, las encuestas de autovaloración pueden tener resultados poco valorables debido a la falta de percepción de los déficits(193). Las pruebas neuropsicológicas ofrecen una información muy variada de las distintas áreas cognitivas afectadas, pero con frecuencia los pacientes tienen fatigabilidad, dificultades para comprender las tareas y síntomas psicológicos que pueden afectar a la validez de los resultados(194).

En cuanto a la metodología de análisis, es frecuente que en los estudios la variante resultado se dicotomice en resultado desfavorable (GOSE 1-3) y favorable (GOSE 4-8) con lo cual empeora el problema para determinar el beneficio de nuevos tratamientos. Es por este motivo, que se recomienda abandonar esta metodología(195,196) para emplear el análisis mediante *proportional odds* (evalúa la desviación entre las distintas categorías) o *sliding dichotomy*(197)(la variable resultado continúa siendo dicotómica pero el corte varía dependiendo del riesgo basal de cada paciente, es decir, resultado más favorable de lo esperado para el tipo de paciente).

6. PRONÓSTICO.

El pronóstico de los pacientes que sufren TCE no depende únicamente de la calidad de los cuidados recibidos sino también de las características del paciente (edad, presencia de comorbilidades, factores genéticos) y del traumatismo (mecanismo, gravedad, asociación lesiones extracraneales, etc.). Los modelos pronósticos se basan en combinar una serie de características a través de una fórmula matemática que ofrece una probabilidad de sufrir un evento(198). Las aplicaciones de los modelos pronósticos son múltiples:

- Proporcionar información al paciente y familiares sobre el pronóstico esperado a largo plazo.
- Guiar el triaje de pacientes sobre la necesidad de ser atendidos en centros de 1º nivel o ingresar en UCI.
- Identificar posibles causas potencialmente tratables asociadas a mal pronóstico. Si bien, la asociación puede no ser causal y se debe confirmar mediante ensayos clínicos adecuados.
- Mejorar el diseño de los ensayos clínicos ya que posibilitan el ajuste de riesgo por case-mix (diferencias en las características de los pacientes que se relacionan con el resultado del paciente)(199)
- Proporcionar información sobre la eficacia de tratamientos o nuevas intervenciones dado que cualquier diferencia significativa entre el pronóstico observado y el predicho en una serie de pacientes debería ser asignada al nuevo tratamiento.
- Calcular diferencias en las tasas de pronóstico estandarizado entre los distintos modelos de atención al TCE entre los distintos centros y países.

La mayoría de los modelos pronósticos desarrollados se han centrado en el TCE moderado y grave, pero continúan teniendo limitaciones dado que es difícil caracterizar la heterogeneidad del TCE y las medidas de resultado utilizadas, habitualmente mortalidad y GOS dicotomizado.

6.1. Factores de riesgo.

Los factores de riesgos más habitualmente empleados a la hora de predecir el pronóstico de los pacientes han sido descritos previamente(200). En resumen:

6.1.1. Datos del paciente.

Un factor de riesgo clásico es la edad(40) del paciente siendo más apropiado su análisis como una variable continua(41) que en categorías. Aunque los hombres están más predispuestos a sufrir TCE por accidente de tráfico o violencia, no hay evidencias sobre el efecto del sexo por sí solo en el pronóstico tras TCE. Sin embargo, un metaanálisis de Farace y colaboradores(201) determinó que el TCE en mujeres se asoció a peor evolución y calidad de vida.

Al respecto de la raza, es difícil saber la verdadera asociación con el pronóstico. Tras ajustar por datos sociodemográficos y tipo de lesión parece que la raza hispánica o americano-africano se asociaron a peor resultado según el estudio de Arango-Lasprilla(202) por lo que las diferencias genéticas o en el acceso a los cuidados pueden explicar parte de estos resultados.

Actualmente, el conocimiento sobre los factores genéticos que pueden tener un papel pronóstico es objeto de investigación continua. Uno de los genes más estudiados es el de la apolipoproteína E (APOE) cuyo alelo $\epsilon 4$ se ha relacionado con mayor riesgo de presentar evolución desfavorable(203–205) y sufrir enfermedades neurodegenerativas(206,207) tras TCE. Otros genes de interés son los haplotipos del DNA mitocondrial(208) y genes mediadores de la inflamación y respuesta regenerativa. Se espera que la mejor descripción del perfil genético de los pacientes con TCE ofrezca información pronóstica sobre la progresión de lesiones hemorrágicas, el desarrollo de edema cerebral y el resultado a largo plazo.

6.1.2. Gravedad TCE y lesiones asociadas.

Existen evidencias muy robustas sobre la asociación entre los tres componentes del GCS y la situación pupilar con el pronóstico de los pacientes determinado mediante la escala de GOS(209). Sin embargo, el valor predictivo de la escala GCS se ha cuestionado por el mayor porcentaje de pacientes que son atendidos en urgencias bajo los efectos de la sedación y relajación de la atención prehospitalaria(210,211). Es por ello que algunos autores han recomendado utilizar únicamente la puntuación del componente motor del GCS(209,212). Además, existen numerosos estudios que demuestran la más débil relación entre

la gravedad del TCE medida por otras escalas clínicas (*loss of consciousness*, LOC; *posttraumatic amnesia*, PTA) y otras medidas de evolución (neuropsicológicas, funcionales, discapacidad)(213–215) en distintas fases tras el TCE. La intensidad de esta relación varía con el tiempo transcurrido entre el TCE y la evaluación y con el tipo de subgrupo de TCE. Aunque la gravedad del TCE continúa teniendo relación con la evolución del paciente en la fase crónica del TCE(213,215), las medidas de gravedad pierden sensibilidad cuanto más tiempo haya transcurrido desde el TCE(216,217).

La causa de TCE no parece tener un papel independiente en el pronóstico de los pacientes cuando se ajustan por otros factores que interaccionan con el mecanismo lesional como la edad o la presencia de lesiones masas(218).

El papel de la asociación de lesiones extracraneales ya sea registrada como hipotensión/hipoxia(219) o a través del MEI (*Major Extracranial Injury*) también ha sido relacionado con el pronóstico de los pacientes con TCE, especialmente en el subgrupo con TCE moderado y menor gravedad en la clasificación de la TC de Marshall(220,221). Por tanto, en los pacientes con TCE grave, el pronóstico viene determinado por la lesión cerebral principalmente. Además, la lesión extracraneal parece condicionar especialmente la mortalidad precoz, por lo que las discrepancias de los estudios sobre el efecto independiente de la lesión extracraneal sobre el pronóstico de los pacientes se deben a diferencias en la población de estudio y tiempo de inclusión.

Se escapa del objeto de estudio de esta tesis el valor de los biomarcadores (S100B, NSE, UCH-L1, GFAP) como índices de daño tisular y potenciales factores pronósticos, pero se espera que en los próximos años experimentaran un desarrollo que permita la aplicabilidad en la práctica clínica habitual(222).

6.1.3. Hallazgos de la TC cerebral.

Habitualmente los modelos pronósticos han incluido los tipos de lesión asignados según las clasificaciones más comunes (Marshall(223), Rotterdam(224), Helsinki(225)) que categorizan los hallazgos iniciales de la TC cerebral. Sin embargo, parece más adecuado el uso de los hallazgos radiológicos de forma individual (presencia de HED, HSA, HIV, compresión cisternal o DLM)(224).

Igualmente se debe indicar si la TC seleccionada es la inicial o la más patológica de las TCs sucesivas(226). Se ha explorado también la asociación entre la cuantificación volumétrica de los distintos tipos de lesiones y el pronóstico(227). La incorporación de la información procedente de otras técnicas de imagen como la RM que habitualmente no es adquirida en el mismo momento que otros factores pronósticos requiere mayor desarrollo en los próximos años a través de las nuevas técnicas de integración de múltiples datos y reconocimiento de patrones (*machine learning*)(228).

6.2. Modelos pronósticos.

Los métodos estadísticos más comunes para el desarrollo de modelos pronósticos son el análisis de regresión, análisis de particionamiento recursivo (*recursive partitioning*), árboles de regresión y clasificación y las redes neurales. Los parámetros para expresar el poder de los factores pronósticos han sido clásicamente el valor predictivo positivo (VPP) puesto que la sensibilidad y especificidad es más propia de test diagnósticos. Sin embargo, el VPP no tiene en cuenta la prevalencia del factor pronóstico ni tiene en cuenta el efecto de otros factores sobre el resultado que se desea predecir. Para suplir una de estas limitaciones, se introdujo el *odds ratio* (OR) obtenido de los análisis de regresión multivariable y, por tanto, es un valor ajustado por el efecto de otros cofactores. Finalmente, el índice que tiene en cuenta el efecto de los múltiples factores del modelo y la prevalencia de éstos es el R^2 de Nagelkerke. El R^2 indica la variación explicada por un único factor y también se puede usar para expresar el valor predictivo añadido de uno o varios factores sobre otros.

Entre las limitaciones de los modelos se encuentra la selección de los factores, variabilidad en la definición y momento de evaluación de éstos, colapsar o dicotomizar variables ordinales o continuas y el manejo de datos ausentes.

Desde los años 70 se han desarrollado múltiples modelos pronósticos de calidad metodológica variable(229,230) aplicables a pacientes con TCE moderado y grave. Estos modelos suelen incluir características demográficas (edad) y otras variables (clínicas, de laboratorio y radiológicas) disponibles a las pocas horas de la admisión del paciente y que proporcionan información sobre la gravedad del

TCE. Sin embargo, aparte del desarrollo, los modelos pronósticos deben ser sometidos a procesos de validación(231):

-Validación interna: la forma más sencilla es dividir en dos partes la cohorte de pacientes en una cohorte de desarrollo y otra de validación. La mayor desventaja es que sólo una parte de los pacientes se usa para el desarrollo del modelo (menos potencia estadística) y otra para la validación. Otras técnicas más eficientes consisten en los métodos de *bootstrapping*(232,233)

-Validación externa: es esencial para asegurar la aplicabilidad del modelo en poblaciones parecidas pero distintas donde la capacidad del modelo para discriminar puede ser insuficiente. Sin embargo, la mayoría de los modelos pronósticos desarrollados no han sido sometidos a este proceso de validación y es especialmente importante en el caso de los modelos que fueron desarrollados en cohortes de pacientes seleccionados (siguiendo unos criterios de inclusión de ensayos clínicos)(234).

Según se describe en las revisiones sistemáticas de Perel(230) y de Mushkudiani(229) desde la introducción de las guías de manejo del TCE de la *Brain Trauma Foundation* (BTF)(235), sólo unos pocos de los múltiples modelos pronósticos desarrollados han sido validados externamente(9,217,224,236–241) y sólo tres de ellos en cohortes de pacientes atendidos en hospitales distintos a los de la cohorte de desarrollo del modelo(224,240,241). El número de factores predictores varió entre 3 y 7 siendo los más frecuentes la edad, la puntuación GCS inicial y la situación pupilar. En el Anexo VII se describen las características principales de los modelos pronósticos externamente validados desarrollados tras la introducción de las guías BTF, aunque se han eliminado los modelos cuya variable resultado no fuera mortalidad o discapacidad (GOS 1-3) y el estudio de Bush(217) por no ofrecer de suficiente información sobre su desarrollo.

Dado el elevado tamaño de las muestras de desarrollo y validación y la metodología empleada, los modelos IMPACT (*International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury database*)(240) y CRASH (*Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury trial*)(9,241) se consideran los modelos de referencia en la práctica clínica e investigación habitual. Ambos modelos tienen en común algunas de las variables predictoras:

Tabla 2. Características predictoras y variable resultados de los modelos IMPACT y CRASH

	Modelo <i>Core</i>	Modelo <i>CT</i>	Modelo <i>Lab</i>	Predicción de resultado
IMPACT	Edad, respuesta motora, pupilas	<i>Core+</i> (hipoxia, hipotensión, clasificación TC, HSA, HED)	<i>Core+</i> (Hb, Glucosa)	Mortalidad y pronóstico desfavorable a los 6 meses
CRASH	Edad, GCS total, pupilas, MEI	<i>Core+</i> (petequias, obliteración III o cisternas, HSA, DLM, Hematoma no evacuado)		Mortalidad a los 14 días y pronóstico desfavorable a los 6 meses

Aunque la adición de las variables de laboratorio y radiología mejora la capacidad predictiva, la mayor parte de la información predictiva es contenida en las variables principales (*core*) que explican hasta el 35% de la variabilidad en la evolución(198). Sin embargo, este bajo porcentaje invita a seguir investigando en otros posibles factores que añadan información pronóstica a los modelos tradicionales.

Estos dos modelos han sido validados externamente usando las cohortes de ambos de forma recíproca(9) y en otras cohortes de pacientes seleccionados obteniendo datos satisfactorios sobre su validez(242). Adicionalmente, el modelo IMPACT y, en ocasiones otros modelos adicionales, ha sido validado por otros autores(221,243–250).

La predicción del resultado para un paciente en concreto ofrecida por la ecuación probabilística incluye una serie de incertidumbres que se reflejan a través del intervalo de confianza (IC) por lo que se debe ser cauto en la interpretación de la información de los modelos. Ningún modelo es previsible que pueda incluir todas las variables relevantes para cada paciente. Sin embargo, las predicciones ofrecidas por los modelos desarrollados a partir de las evidencias obtenidas en series grandes de pacientes siempre serán preferibles a las “profecías” de un médico que pueden ser excesivamente optimistas, inapropiadamente ambiguas o innecesariamente pesimistas. No es posible que un médico o grupo de médicos adquieran la experiencia de un número equiparable de casos que la recogida por las grandes series multicéntricas de registro de pacientes.

Además, los modelos pronósticos tradicionales se han diseñado en series de pacientes en las que la mayoría de los pacientes eran TCE graves por lo que se debe continuar la investigación dirigida al desarrollo de modelos pronósticos más adecuados para el TCE moderado(251). De forma similar, en el caso de TCE leve es necesario generar modelos apropiados que detecten los subgrupos de pacientes en mayor riesgo de presentar síntomas post-conmoción (físicos, cognitivos, emocionales) dado que en este grupo de pacientes el GOSE es una escala inapropiada para medir la evolución de los pacientes(252–254).

Tras la publicación de los modelos pronósticos IMPACT y CRASH, la metodología de análisis sobre TCE ha variado en los últimos años. Tradicionalmente, las series de casos con el mayor número de variables disponibles eran procedentes de ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto de nuevos fármacos. Estos estudios se caracterizan por tener criterios de inclusión estrictos para reducir la heterogeneidad en los pacientes seleccionados y asumir que las diferencias en el resultado se deben únicamente al tratamiento experimental. Sin embargo, esta metodología sólo ha demostrado generar dificultades a la hora de reclutar un número suficiente de pacientes, no asegura la distribución equitativa de otras variables importantes en el caso de que sean distintas a los criterios de inclusión habituales y no garantiza una representación adecuada de los pacientes en las distintas categorías de resultado(255,256). Por estos motivos, se considera que es preferible llevar a cabo estudios con criterios de inclusión muy amplios(196,199) por lo que se diseñó un proyecto ambicioso en cual se implicaron 80 centros de la UE (incluidos el nuestro). Los centros implicados recogieron múltiples variables (demográficas, clínicas, perfil genético y biomarcadores, radiológicas y evolución) que describen toda la complejidad del TCE de cualquier gravedad para poder comparar la diferencias entre centros y así poder redefinir las evidencias y futuras guías de manejo más eficientes(257).

JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE TRABAJO.

El TCE es un importante problema de salud global por su elevada incidencia, afectar a adultos jóvenes en edad de trabajar y no existir medidas terapéuticas con eficacia demostrada que disminuyan la intensidad del daño cerebral producido de forma inmediata tras el impacto.

A pesar de su importancia, existe un insuficiente esfuerzo por registrar los casos de los pacientes afectados a nivel poblacional y detectar el cambio en el perfil demográfico que puede experimentar el paciente con TCE. Adicionalmente, la metodología de valoración y seguimiento de estos pacientes a lo largo de su evolución es insuficiente para caracterizar la heterogeneidad y complejidad de los factores intrínsecos del paciente, del mecanismo lesional y de todos los procesos fisiopatológicos que se desencadenan tras el TCE y justifican la evolución del paciente.

El Hospital universitario 12 de Octubre es un hospital de 1º nivel en la atención del paciente con TCE de cualquier tipo de gravedad. Está dotado con una UCI dedicada en exclusividad al manejo de pacientes politraumatizados, un helipuerto, disponibilidad de atención neuroquirúrgica continua y un servicio de neuroradiología con experiencia. La población que tiene de referencia este centro es 600.000 habitantes del área sur de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), aunque debido a la presencia del helipuerto y su reconocida experiencia se atienden casos de otras áreas de Madrid y otras CCAA vecinas. El servicio de Neurocirugía se ha caracterizado por su interés en el TCE y desde 1987 se registran de forma prospectiva y detallada los pacientes atendidos por TCE grave y moderado. Al ser un centro de referencia para el tratamiento de estos pacientes, la cohorte de este centro constituye una buena representación del TCE a nivel nacional. Al igual que en la mayoría del resto del mundo, en España los registros nacionales de casos atienden únicamente a variables como tasa de incidencia (ingresos hospitalarios o atención en urgencias) estimada a través de la codificación CMBD sin incluirse otras variables epidemiológicas o clínicas importantes.

Por este motivo, hemos querido realizar una revisión de las características epidemiológicas de los pacientes con TCE grave y determinar si se ha producido un cambio en el perfil similar al documentado en otros países de la UE.

También, hemos querido prestar especial atención a las herramientas pronósticas disponibles, en concreto, a los dos modelos pronósticos más frecuentemente empleados en paciente con TCE moderado y grave en la práctica clínica actual: IMPACT y CRASH. Estos modelos fueron desarrollados en una muestra de pacientes con TCE que incluía pacientes seleccionados (por cumplir criterios de inclusión estrictos de un ensayo clínico) y no seleccionados (cohortes observacionales recogidas hace décadas de años). Por este motivo, pensamos que nuestra cohorte de pacientes con TCE grave y moderado presenta características demográficas y clínicas diferentes a la cohorte de desarrollo de cada modelo. Además, consideramos que la probabilidad de encontrar un cambio temporal evidente en el perfil epidemiológico del paciente con TCE atendido en nuestro centro es alta. Por estos dos motivos, es imprescindible comprobar la validez externa de ambos modelos en nuestro medio.

Por otro lado, estos modelos pronósticos incluyen un porcentaje bajo de la información predictiva sobre la evolución de los pacientes. La información de la TC presente en ambos modelos pronósticos es insuficiente debido a que muchos pacientes con lesiones sin efecto masa no son detectadas por la TC. Por ello, estudiar la información obtenida de la RM parece fundamental. Sin embargo, los modelos pronósticos que han incorporado información obtenida de la RM convencional (número, volumen, localización de lesiones macroscópicamente visibles) no se han generalizado y se consideran también incompletos no habiendo añadido mejoras en el rendimiento de los modelos pronósticos que los modelos clásicos.

Por este motivo, hemos querido estudiar el papel de herramientas más novedosas como el DTI dado a su capacidad para detectar la afectación de la integridad de la sustancia blanca en ausencia de lesiones macroscópicamente visibles.

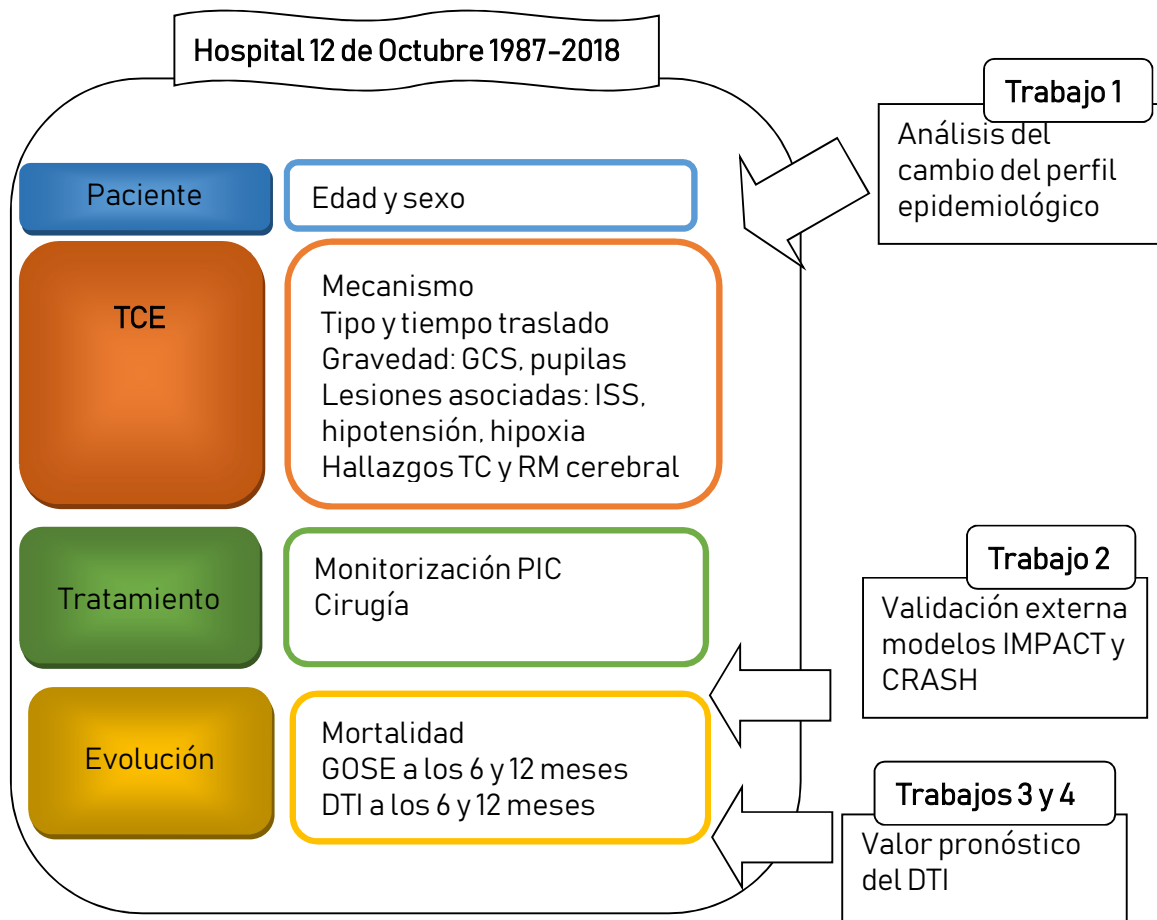


Figura 7. Línea de trabajo de esta tesis.

Hipótesis y Objetivos

1. HIPÓTESIS.

Se ha producido un cambio significativo en la epidemiología del traumatismo craneoencefálico moderado y grave en las últimas décadas por cambios tanto en la demografía de nuestra sociedad como por otros aspectos. Los modelos pronósticos clásicos IMPACT y CRASH continúan ofreciendo información válida sobre el pronóstico de estos enfermos. Las nuevas técnicas de RM como el DTI permiten caracterizar mejor la extensión de la LAT y añaden información adicional sobre el pronóstico de estos pacientes. Las lesiones identificadas en el DTI no son estáticas sino que se modifican en el tiempo y dicho cambio está relacionado con la situación final del paciente.

2. OBJETIVOS.

Los principales objetivos de esta tesis son los siguientes:

1. Evaluar si se ha producido una modificación en el perfil epidemiológico (demográfico y clínico) del paciente con TCE grave atendido en nuestro centro en los últimos 25 años.
2. Determinar si son válidos los modelos pronósticos clásicos IMPACT y CRASH en nuestra población no seleccionada de pacientes con TCE grave y moderado.
3. Investigar cuál de los dos modelos pronósticos se ajusta mejor a nuestra cohorte atendiendo a las diferencias en la población de desarrollo de los modelos y la nuestra.
4. Demostrar que la secuencia DTI realizada en la fase subaguda temprana tras el TCE es una herramienta útil para caracterizar la afectación de la integridad de la SB de los pacientes con TCE grave y moderado.
5. Explorar la relación entre la información aportada por la RM convencional y el DTI.
6. Determinar si la LAT del Cuerpo Calloso experimenta cambios dinámicos durante la evolución de los pacientes con TCE grave y moderado.
7. Estudiar la relación entre las características del DTI y la evolución neurológica de los pacientes a largo plazo.

Materiales y Métodos

1. MATERIALES.

1.1. Tipo de estudio

Cada uno de los trabajos que configuran esta tesis son estudios de tipo observacional analítico de cohortes.

1.2. Marco temporal del estudio

Los encargados de mantener la base de TCE grave y moderado continúan registrando casos de forma consecutiva, siempre que cumplan los criterios que se definen en el siguiente apartado, e introduciendo datos de forma prospectiva. Los cuatro trabajos que configuran esta tesis incluyen periodos de tiempo distintos debido al año de su publicación y a la introducción de los datos procedentes del análisis de DTI que se empezó a realizar posteriormente al inicio del registro de pacientes:

a) Para el primer trabajo se ha estudiado el periodo 1 Enero de 1987-31 Diciembre de 2012 y se dividió de forma arbitraria en tres periodos equivalentes de tiempo: 1987-1995, 1996-2004, 2005-2012.

b) Para el segundo trabajo se ha estudiado el periodo 1 Enero de 1993- 31 Julio 2013. Se seleccionó el año 1993 para asemejarse a la mayoría de los puntos de inicio de los periodos de inclusión de la gran parte de los estudios que formaron parte de la cohorte de desarrollo del modelo pronóstico que se desea validar en nuestra población de estudio.

c) Para el tercer y cuarto trabajo se ha estudiado el periodo 1 Enero de 2008- 31 Julio 2017 debido a la introducción de la secuencia DTI en los protocolos de neurotrauma de la RM.

1.3. Pacientes.

Los criterios seguidos para registrar los casos en la base de TCE grave y moderado han sido los siguientes:

1.3.1. Criterios de inclusión.

Estudio 1:

- Pacientes con TCE grave, es decir que presenten en el momento de la admisión al hospital una puntuación < 9 puntos en la escala de GCS tras medidas de resucitación no quirúrgica o deterioro a dicha puntuación en las primeras 48h del TCE.

- Edad ≥ 15 años.
- Pacientes que fueron atendidos en el Hospital 12 de Octubre y se realizó TC cráneo en las primeras 48h tras TCE.
- Periodo de inclusión comprendido desde Enero 1987 hasta Diciembre 2012.

Estudio 2:

- Pacientes con TCE grave y moderado, es decir que presenten en el momento de la admisión al hospital una puntuación < 13 puntos en la escala de GCS tras medidas de resucitación no quirúrgica o deterioro a dicha puntuación en las primeras 48h del TCE.

- Edad ≥ 15 años.
- Pacientes que fueron atendidos en el Hospital 12 de Octubre y se realizó TC cráneo en las primeras 48h tras TCE.
- Periodo de inclusión comprendido desde Enero 1993 hasta Julio 2013.

Estudios 3 y 4:

- Pacientes con TCE grave y moderado, es decir que presenten en el momento de la admisión al hospital una puntuación < 13 puntos en la escala de GCS tras medidas de resucitación no quirúrgica o deterioro a dicha puntuación en las primeras 48h del TCE.

- Edad ≥ 15 años.
- Periodo de inclusión comprendido desde Enero 2008 hasta Julio 2017.
- Haber sido estudiados mediante RM-DTI realizada en la fase subaguda temprana tras el TCE definida como las primeras 6 semanas. En el análisis longitudinal del DTI (cuarto trabajo) se incluyeron aquellos pacientes en los que se realizaron estudios DTI de seguimiento en al menos un periodo posterior a la fase subaguda (6 y/o 12 meses).

- Controles sanos: 58 controles (34 hombres, 24 mujeres; edad media 39 años (23-71 años)) fueron seleccionados durante el mismo periodo entre voluntarios sanos. Fueron emparejados por edad y género con la muestra de pacientes. Todos los controles sanos estaban laboralmente activos (o retirados) y no tenían historia previa de enfermedad SNC o abuso de tóxicos. Los controles sanos fueron evaluados siguiendo el mismo protocolo de imagen que el grupo de pacientes con TCE.

1.3.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes admitidos en el hospital o cuyo primer TC craneal fue realizado pasadas 48h del TCE.
- Edad < 15 años.
- TCE penetrante o por arma de fuego.
- Pacientes con bajo nivel de consciencia o intubados en la asistencia inicial que recuperaron la capacidad de obedecer órdenes tras la retirada de sedación o lavado de sustancias depresoras del SNC. Ninguno de los pacientes excluidos requirió monitorización de PIC o cirugía y todos fueron dados de alta a su domicilio a los pocos días del ingreso.
- Pacientes que fallecieron antes de que pudiera realizarse TC cráneo.
- Los pacientes con pupilas midriáticas no reactivas bilaterales y ausencia de respuesta motora tras 6h de haberse realizado la resucitación no quirúrgica y que fallecieron en las primeras 48h de su admisión al hospital (*death upon admission*) fueron excluidos de la muestra de validación externa para el segundo trabajo.
- TC cráneo sin hallazgos.
- En el caso del tercer y cuarto trabajo, fueron excluidos los pacientes en los que la obtención de RM-DTI fue pasadas las 6 semanas tras el TCE, el protocolo de adquisición fuera con <25 direcciones en el espacio, artefactos por movimientos del paciente o presentaran antecedente de enfermedad neurodegenerativa, psiquiátrica o dependencia grave de drogas/alcohol.

1.3.3. Diagrama de flujo de pacientes.

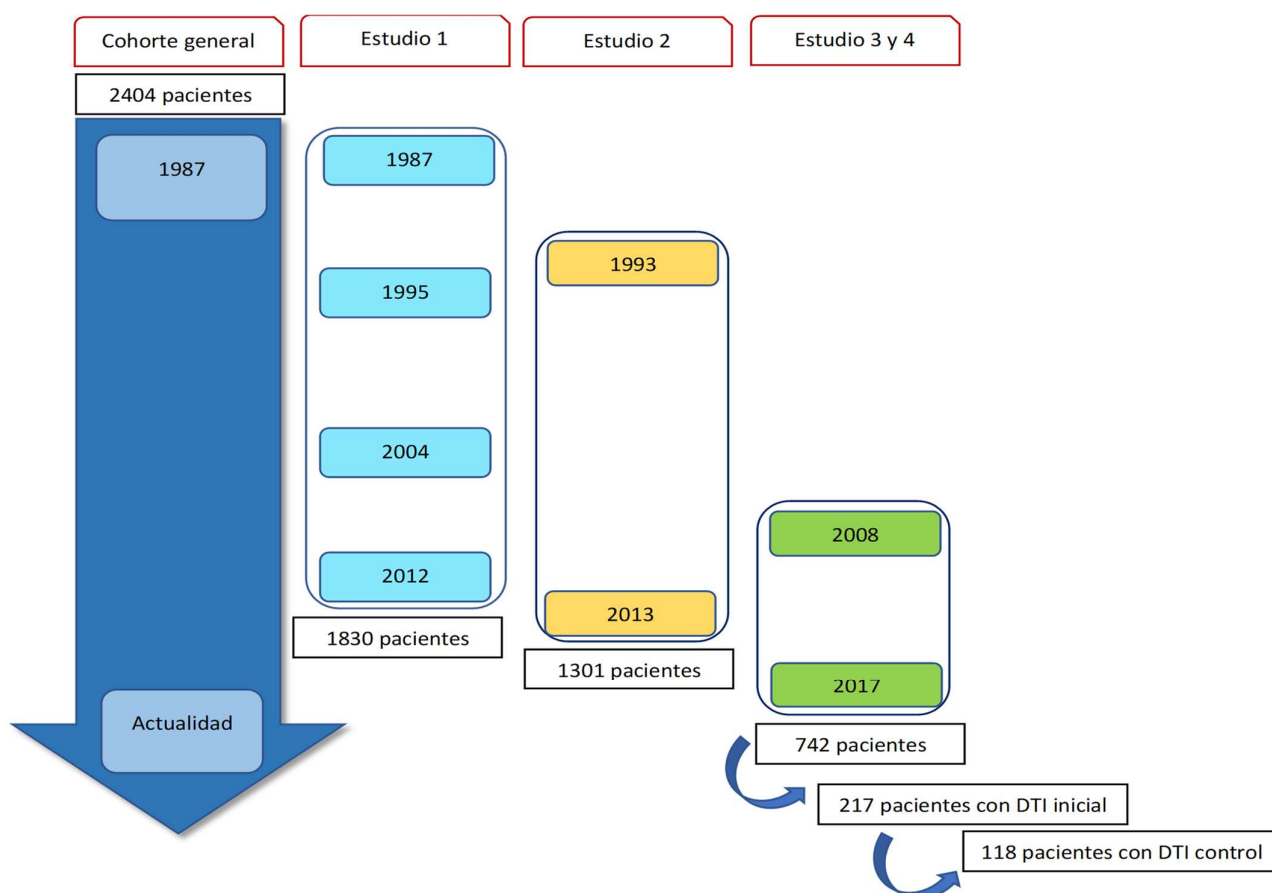


Figura 8. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en los 4 trabajos de esta tesis.

1.4. Definición de variables.

Los datos fueron recogidos en el momento de la admisión al hospital por personal de UCI o del servicio de Neurocirugía. Las variables recogidas son aquellos factores relacionados con el pronóstico de los pacientes y cuya determinación sea sencilla y fiable(187).

1.4.1. Variables demográficas.

- Edad: como variable continua (y en grupos de 5 años para el primer trabajo).
- Sexo.
- Mecanismo del TCE: accidente de tráfico (ocupante de vehículo, atropello, moto, bicicleta); caídas (desde la propia altura del paciente o precipitación); impacto directo por objeto móvil o estacionario (deportes, agresión, violencia en domicilio); y otros o indeterminado. De manera arbitraria, se ha simplificado esta

variable en tres categorías (accidente de tráfico, caídas e impacto/otros) para el análisis estadístico del primer trabajo.

1. 4. 2. Variables clínicas del TCE.

- La puntuación del GCS (total y cada uno de sus componentes) en el lugar del accidente tras resucitación no quirúrgica. Se determinó la mejor puntuación GCS según la extremidad con mejor respuesta motora.
- La puntuación del GCS (total y cada uno de sus componentes) en el momento de la admisión en el hospital. En el caso de los pacientes que llegan bajos los efectos de la sedoanalgesia administrada en la atención prehospitalaria, se considera la mejor respuesta motora a la evidenciada durante ventana de sedación. En los casos en los que esta ventana no se pudo realizar en condiciones de seguridad se consideró que la respuesta motora es "no valorable" (M9).
- Reactividad pupilar: se evalúa en la primera exploración realizada tras las medidas de resucitación no quirúrgica. Se clasifica en cuatro categorías: ambas reactivas, arreactividad pupilar unilateral, arreactividad pupilar bilateral y no valorables (trauma ocular directo, prótesis ocular o cirugía previa).
- Deterioro en las primeras 48h tras el TCE pudiendo ser cualquiera de los siguientes tipos: a) clínico (descenso de al menos 2 puntos en el valor total del GCS), b) pupilar, c) radiológico (cambio en la clasificación del TC por aparición de nuevas lesiones o crecimiento de las previas), d) HTIC, e) sistémico u otro deterioro atribuible a las lesiones extracraneales asociadas y f) Sedación.
- Daños secundarios durante las primeras horas tras el TCE: incluye el shock (PAS < 90 mmHg) y la hipoxia (PaO_2 < 60mmHg o saturación periférica O_2 < 90%) o alta sospecha clínica de las mismas como en el caso de parada cardiorrespiratoria (PCR).
- Lesiones extracraneales asociadas: se define la presencia de MEI si la puntuación obtenida en la escala AIS es > 3 puntos en un compartimento extracraneal o > 2 puntos en dos compartimentos extracraneales distintos en el mismo paciente(275).

1.4.3. Variable radiológicas.

A pesar de que en la base se registraron el TC inicial y control con hallazgos más graves, en el trabajo 1 y 2 se ha considerado únicamente el TC inicial. Para el trabajo 1 se han analizado los hallazgos radiológicos de forma individual: a) contusión, b) contusión y HED, c) contusión y HSD, d) contusión, HSD y HED, e) HED, f) HED y HSD y g) HSD. Adicionalmente se registró la presencia de HSA y HIV. Para el trabajo 2 se ha empleado la clasificación de Marshall(223) y la presencia de algunos tipos de lesiones de forma individual según el modelo que se deseaba validar: se ha considerado la presencia de HSA si al menos era evidente un foco de HSA cortical o cisternal basal y HED si la colección tenía un volumen superior a 10cm³. En el caso de la RM convencional se aplicó la clasificación clásica de Gentry(67).

1.5. Protocolo de imagen.

Las imágenes fueron adquiridas en un modelo de RM de 1.5 T (*Signa HDxt, General Electric, USA*) equipado con una antena de 8 canales. Se empleó la secuencia *singleshot echo planar imaging* (EPI) para la obtención de las imágenes del DTI (TR 8000ms, TE 96-101ms, 128x128 matrix size, field of view 260mm). Se realizaron 31 cortes axiales de 4mm de grosor sin saltos, 25 direcciones de gradiente, *flip angle* 90° y dos b-values (0 y 1000s/mm²).

1.6. Protocolo de tratamiento.

La mayoría de los pacientes fueron atendidos por los servicios de urgencias de la CAM (SUMA) formados por un equipo de médicos y paramédicos. Los pacientes que presentaros GCS <9 o inestabilidad hemodinámica o respiratoria fueron intubados previo a su traslado a este centro. Todos los pacientes fueron admitidos en la UCI de Politraumatizados y fueron manejados atendiendo a los protocolos estandarizados según las guías internacionales de manejo del TCE(235).

1.7. Medidas de evolución.

El seguimiento fue realizado mediante entrevista personal con el paciente o familiar/cuidador cercano. En el caso de no ser posible la entrevista personal se realizó la evaluación vía telefónica o postal. Se establecieron tres momentos de

evaluación: en el momento del alta hospitalaria, a los 6 y 12 meses tras el TCE. En el segundo trabajo, es importante recordar que los modelos pronósticos difieren en el momento de determinación de la mortalidad (14 días para el CRASH y 6 meses para el IMPACT). En los pacientes en los que no estaba disponible la información sobre la situación a los 6 meses del TCE se utilizó la puntuación obtenida al alta hospitalaria. La herramienta escogida fue el GOS(188) en el alta hospitalaria y su versión extendida (GOSE)(189) a los 6 y 12 meses tras el TCE. Posteriormente, los pacientes fueron agrupados como resultado desfavorable si puntuaron con GOS o GOSE 1-3 y resultado favorable si puntuaron con GOS 4-5 o GOSE 4-8. Para el análisis ordinal del cuarto trabajo se establecieron tres grupos en función de la situación neurológica a largo plazo según la escala de GOSE: GOSE 1, GOSE 2 & 3, GOSE 4 & 5, GOSE 6-8.

2. MÉTODOS.

2.1. Análisis de imagen.

Hemos seleccionado un tipo de análisis dirigido al estudio de tractos de SB por lo que consideramos que, entre todas las metodologías de análisis del DTI disponibles, el análisis por ROIs era la más adecuada. Además, nuestra cohorte de pacientes con TCE moderado y grave con frecuencia presenta lesiones focales en la TC por lo que con el método ROI evitamos los errores derivados del proceso de normalización espacial y “suavizado” (*smoothing*) al que son sometidos las secuencia DTI si son analizadas por VBA.

El conjunto de imágenes DWI obtenidas se compone de un volumen adquirido sin gradiente de difusión y 25 volúmenes adquiridos con 25 gradientes de dirección distintos. Todas las imágenes DWI fueron transferidas a una estación de trabajo de adquisición gratuita llamada SLICER 4.2.2-1 para generar las imágenes DTI y los mapas de FA. Se aplicó la corrección WLLS (*Weighted Linear Least Squares*) que otorga a cada ecuación del modelo de DTI un factor de corrección dependiendo de cuál sea la variación en la señal original ocasionada por la transformación logarítmica de los datos. Cada ROI fue dibujado sobre los haces de sustancia identificados anatómicamente sobre los mapas obtenidos de FA. Con el objetivo

de disminuir el efecto de volumen parcial en los límites de los haces se decidió seleccionar múltiples mediciones de voxeles individuales (al menos 15 dependiendo del tamaño del haz) contenidos en el haz en lugar de generar un área de interés (figura 9). Posteriormente se obtuvo la FA media de todas las mediciones obtenidas en los voxeles seleccionados.

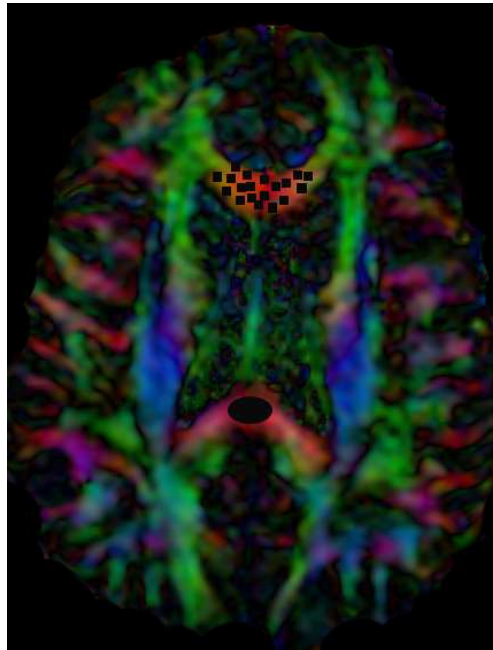


Figura 9: Metodología ROI.

Los ROIs estudiados fueron las tres porciones del cuerpo calloso (RoCC, CuCC, EsCC), brazos anterior y posterior de la capsula interna (BACI, BPCI), capsula externa (CE), Forceps mayor (FM) y menor (Fm), Fascículo fronto-occipital inferior (FFOI), Fascículo longitudinal inferior (FLI), Fascículo longitudinal superior (FLS), Cíngulo, Corona radiada superior, anterior y posterior (CRS, CRA, CRP) y pedúnculos cerebrales (PC).

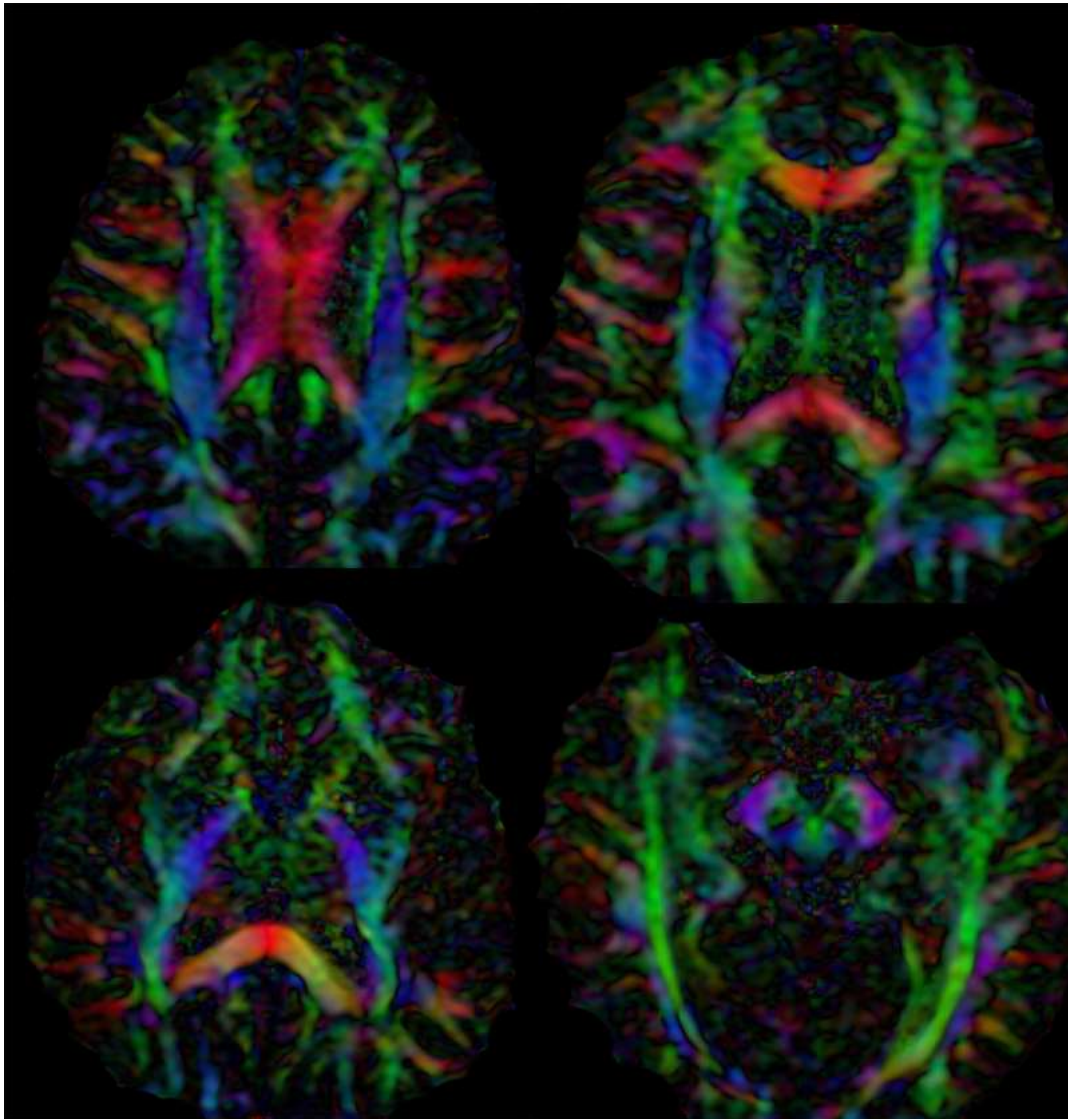


Figura 10. Mapas de FA de los distintos haces de sustancia blanca analizados.

Consideramos a cada haz de forma individual y no establecimos medias entre los componentes derecho e izquierdo de los haces bilaterales. En el caso del CC, en el estudio basal y en los estudios de control realizados a los 6 y 12 meses tras el TCE se realizaron medidas de FA, AD y RD en las tres porciones del cuerpo calloso.

2. 2. Análisis estadístico

En los cuatro trabajos los datos descriptivos se presentan mediante el valor medio y su desviación estándar para las variables cuantitativas con distribución normal, por la mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables

cuantitativas cuya distribución no siguió la distribución normal y por la frecuencia absoluta y porcentaje relativo para las variables cualitativas. Se realizaron las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado o Fisher para determinar si existen diferencias significativas entre porcentajes. La prueba de Cochran-Mantel-Haenszel fue empleado para variables ordinales como la edad estratificada en grupos de 5 años o los periodos de tiempo del estudio 1. Se realizó la prueba t de student y el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de la comparación de dos o múltiples medias respectivamente. El valor p fue ajustado mediante la prueba de Bonferroni en el caso de múltiples comparaciones.

En el trabajo 2, se ha calculado primero la distribución de cada factor pronóstico y las categorías de evolución en nuestra población para poder después comparar con los datos obtenidos en las cohortes de desarrollo de los modelos pronósticos (IMPACT y "CRASH refitted"). Después, se ha querido comprobar la validez externa de los dos modelos pronósticos. Para ello, se han aplicado las fórmulas de los dos modelos para calcular la probabilidad de mortalidad (GOS 1 vs 2-5) y pronóstico desfavorable (GOS 1-3 vs 4-5). En el caso del modelo IMPACT hemos utilizados las intersecciones (α) y coeficientes de regresión del modelo original(240) libremente disponibles que aparecen en el Anexo VIII. En el caso del modelo CRASH, al tratarse de un estudio con inclusión de TCE leve y no ser posible el acceso a la información necesaria para aplicar el modelo sobre nuestra cohorte, hemos aplicado el modelo "CRASH refitted" descrito por Roozenbeek(242). El modelo "CRASH refitted" se obtuvo reajustando el modelo original CRASH en una cohorte de pacientes de la muestra original que cumplieron los siguientes criterios ($GCS \leq 12$, edad ≥ 14 , datos disponibles sobre la evolución a los 6 meses del TCE, $n=6681$) (Anexo IX). Los datos ausentes sobre la situación pupilar, MEI, clasificación TC y presencia HSA fueron imputados. En este modelo la variable GCS no valorables (M9) no se considera por lo que hemos realizado una transformación de todos los pacientes de muestra población en esta situación confiriéndoles un GCS de 3 puntos y una respuesta motora de 1 punto. Finalmente, se ha determinado la calidad de las predicciones ofrecidas por estos modelos aplicados sobre nuestra población a través de la determinación de distintas medidas de ajuste:

a) Discriminación. Hace referencia a la habilidad del modelo para seleccionar pacientes a la categoría correcta. La medida de discriminación más frecuentemente utilizada para modelos de error normal y resultado es el valor del área bajo la curva ROC (AUC). 1 significa discriminación perfecta mientras que 0.5 indica una discriminación similar al azar.

b) Medidas globales de rendimiento. Indica cuánto de cercanos son los valores predichos a los valores observados para cada individuo. Se mide a través del cálculo de la puntuación de Brier (media de las diferencias entre el valor predicho y el observado al cuadrado) y el coeficiente de determinación R^2 (proporción de la variación del resultado explicada por las variables independientes que forman el modelo). Un modelo perfecto tendrá por tanto un $B=0$ y un $R^2=1$.

c) Calibración (curva de calibración, cálculo de intersecciones y pendiente). Consiste en el grado de acuerdo entre valores predichos y los valores observados (predicciones optimistas o pesimistas con respecto a lo observado). Se estudia de forma gráfica a través de las curvas de calibración y determinando la intersección (α) y pendiente (β) de estas curvas. El valor α indica si las predicciones son demasiado pesimistas ($\alpha < 0$) u optimistas ($\alpha > 0$) de forma general. Es decir, cuando $\alpha < 0$, los riesgos predichos de que ocurra el evento son sistemáticamente demasiado altos, mientras que cuando $\alpha > 0$, los riesgos predichos son sistemáticamente bajos. El valor β es el efecto medio de los factores predictores en el modelo. Concretamente, si $\beta < 1$, se considera que la predicción del evento desfavorable es demasiado extrema, es decir, el modelo tiene a sobreestimar el riesgo de pronóstico desfavorable en el grupo de pacientes con riesgo alto de presentarlo mientras que infraestima el riesgo del evento desfavorable en el grupo de bajo riesgo. En el caso de modelos con $\beta > 1$, las predicciones del evento desfavorable no varían tanto entre el espectro de riesgo. Por tanto, se considera un modelo perfectamente calibrado si $\alpha=0$ y $\beta=1$.

Para mejorar la interpretación de los resultados de nuestro proceso de validación externa hemos querido estudiar el comportamiento de los modelos aplicando correcciones por casuística (*case-mix*) y reajuste (*refitted*)(234). La corrección por *case-mix* muestra la validez del modelo considerando que el efecto de los

factores predictores de la población de desarrollo del modelo es correcto también para la población de validación externa del modelo. La corrección por reajuste ofrece la validez de modelo que puede ser obtenida si se reajusta el modelo a las características de la población de validación externa, es decir, obteniendo nuevos efectos (OR) ideales de las variables predictoras. Debido a que no tenemos datos ausentes en ninguna de las variables predictoras no hemos aplicado ningún proceso de imputación en el análisis.

En el caso del trabajo 3 y 4, se analizó el ajuste a la distribución normal de la distribución de los valores de FA de los distintos haces de SB mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. Se obtuvieron valores de $p < 0.005$ en la gran mayoría de las medidas (26 de 28 haces de sustancia blanca) por lo que se considera que los valores de FA no siguen la distribución normal y deben ser analizados mediante test no paramétricos:

- Para estudiar las diferencias en los valores de los parámetros del DTI de los distintos haces de SB entre el grupo de controles sanos y los pacientes con TCE y entre los subgrupos de pacientes con TCE moderada y grave en distintos momentos tras el TCE se empleó la prueba U de Mann Whitney. De forma similar, las diferencias en los valores de FA de los haces de SB entre las distintas categorías de las variables clínicas y radiológicas basales fueron valoradas mediante las pruebas de U de Mann Whitney y H de Kruskal Wallis. Se aplicó la corrección de Bonferroni por múltiples comparaciones.

- Para analizar la asociación entre los valores de la FA de los haces de SB en la fase subaguda temprana con la situación neurológica de los pacientes a largo plazo (GOS/GOSE) se realizó un análisis de regresión lineal mediante la correlación rho de Spearman. Se completó el estudio de la capacidad discriminativa de los pacientes con evolución desfavorable de los valores de FA de los haces de SB con el valor de rho de Spearman mayor mediante el cálculo de AUC.

- Estudio de la influencia en la variabilidad en la edad y tiempo transcurrido entre el TCE y la RM-DTI inicial mediante un análisis gráfico probabilístico.

- Para comprobar si existen cambios relevantes en los valores de los parámetros del DTI de las tres porciones del cuerpo calloso en los pacientes a lo largo del

primer año tras el TCE medidos en tres periodos distintos se empleó la prueba no paramétrica pareado de Wilcoxon.

-Se exploró si los cambios longitudinales en los valores del DTI (mediana y distribución) de cada una de las porciones del CC presentaban asociación con la situación neurológica del paciente categorizada de forma ordinal (GOSE 1, GOSE 2 & 3, GOSE 4 & 5 y GOSE 6-8) a los 6 y 12 meses tras el TCE mediante la prueba de Kruskal Wallis. En el caso de encontrarse significación estadística, se determinó entre qué parejas de categorías se observaron diferencias significativas mediante la prueba U de Mann Whitney. También se empleó la misma prueba para detectar si las variaciones longitudinales del valor de FA del CC a lo largo del tiempo se asociaron con la modificación de la situación del paciente (mejoría) entre los distintos momentos de la evaluación.

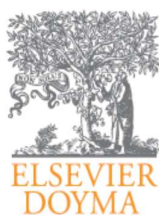
-Se realizó un análisis de regresión ordinal para conocer cuáles de las variables de interés explicaban la situación neurológica del paciente a largo plazo.

En el trabajo 3 además se ha realizado un análisis de fiabilidad y reproducibilidad del método de medida empleado mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (CCI) intraobservador e interobservador. Para ello se reconstruyeron las imágenes de DTI y se repitieron las medidas de FA en todos los haces de sustancia blanca por el mismo observador (AMCL) en 30 pacientes seleccionado de forma aleatoria con una diferencia de 5 meses con respecto al primer análisis de imágenes. Para obtener el CCI interobservador, el procesamiento de imagen y cálculo de FA fue realizado por un segundo observador (AL) en el mismo subgrupo de pacientes y los resultados fueron comparados con el primer observador.

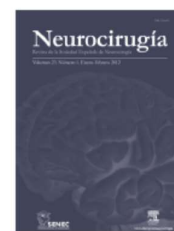
El análisis estadístico fue desarrollado con el programa R que es un lenguaje y entorno computarizado para el análisis estadístico (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria; <http://www.R-project.org/>).

Resultados

**ESTUDIO I: Cambio en el perfil demográfico
y clínico del paciente con TCE grave en los
últimos 25 años (1987-2012).**



NEUROCIRUGÍA

www.elsevier.es/neurocirugia


Clinical Research

Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base



Pedro A. Gómez^{a,*}, Ana M. Castaño-Leon^a, Javier de-la-Cruz^b,
David Lora^b, Alfonso Lagares^a

^a Department of Neurosurgery, 12 de Octubre University Hospital, Complutense University, Madrid, Spain

^b Clinical Research Unit, IMAS12-CIBERESP, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 April 2014

Accepted 8 May 2014

Available online 4 July 2014

Keywords:

Severe traumatic brain injury

Epidemiology

Mechanism

GCS

ABSTRACT

Objective: To describe the demographic and clinical profiles of a cohort of environmentally representative severe traumatic brain injury (TBI) cases collected for the past 25 years and to analyse the changes that occurred by dividing the analysis period into 3 equal time periods.

Material and methods: This was an observational cohort study of consecutive adult patients (>14 years of age) with severe closed TBI (Glasgow Coma Scale score [GCS] ≤ 8) who were admitted during the first 48 h after injury to the 12 de Octubre hospital from 1987 to 2012. The most relevant epidemiological and clinical variables reported in the literature were defined and compared in 3 equal time periods (1987–1995, 1996–2004 and 2005–2014).

Results: There was a 13% reduction in the frequency of severe TBI from the first to the last time period. An increase in the mean age from 35 to 43 years was observed, whereas the frequency of severe TBI according to sex remained approximately the same during the last decades of life. A distinct change was observed in the injury mechanism; traffic accidents decreased from 76% to 55%, particularly those involving 4-wheeled vehicles. However, falls increased significantly, especially in older women, and contusion and subdural haematoma were the most frequent structural injuries. Motor scores could not be reliably assessed for the last time period because of early intubation and sedative drug use.

Conclusions: TBI epidemiology in Western countries has changed. This trend was also observed in our environment as an increase in mean age, which reflected the increase in falls among elderly patients.

© 2014 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail addresses: pedroantonio.gomez@salud.madrid.org, pagolopez@gmail.com (P.A. Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucir.2014.05.001>

1130-1473/© 2014 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

1. CAMBIO EN EL PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO DEL PACIENTE CON TCE GRAVE EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS (1987-2012).

Del total de pacientes registrados durante el periodo 1987-2012, 1830 pacientes con TCE grave cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. En la figura siguiente se representa la distribución del número de casos año registrados cada año en nuestro centro. Hemos comprobado un descenso progresivo en el número de casos desde el principio del registro, pero con un cambio hacia una tendencia ascendente más reciente. Si analizamos el número de casos en cada uno de los tres periodos de interés, la distribución de casos es 746 (40.8%) entre 1987-1995, 587 (32.1%) entre 1996-2004 y 497 (27.7%) entre 2005 y 2012.

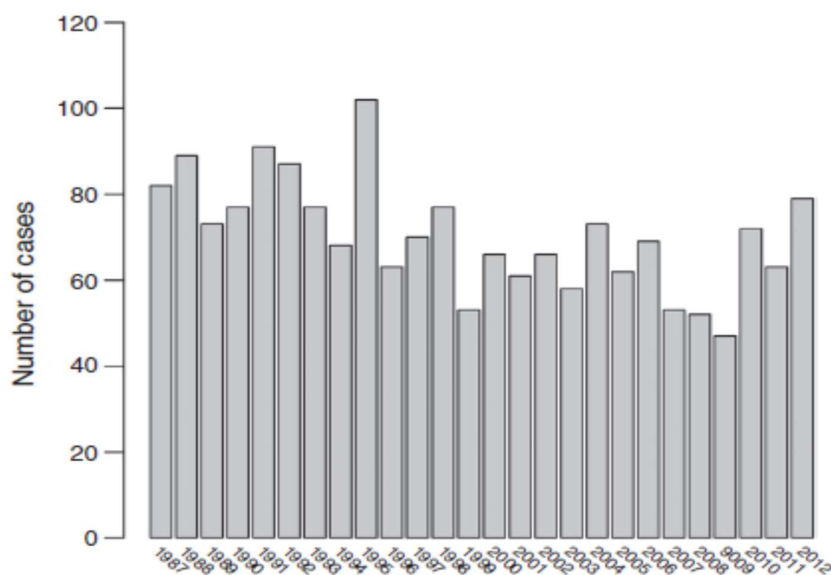


Figura 11. Distribución anual (1987-2012) del número de casos de TCE grave.

1.1. Características demográficas.

1.1.1. Edad y sexo.

Se ha detectado cómo la edad media de los pacientes ha experimentado un incremento significativo ($p= 0.001$) cuando comparamos cada uno de los tres periodos de estudio entre sí. La edad media del paciente con TCE grave ha pasado de los 35 años del periodo 1987-1995 hasta los 43.5 años del periodo 2005-2012 (p

<0.001). La edad media global del periodo completo 1987-2012 fue 38.4 años. Por otro lado, la proporción hombre/mujer se ha mantenido estable a lo largo de los tres periodos (p= 0.054) siendo aproximadamente el 80% de los pacientes varones. Estas características aparecen detalladas en la siguiente tabla:

	1987-1995	1996-2004	2005-2012	Global	Valor p
N° pacientes	746	587	497	1830	
Sexo					NS
Hombre	586 (78.6%)	450 (76.7%)	384 (77.3%)	1420 (77.6%)	
Mujer	160 (21.4%)	137 (23.3%)	113 (22.7%)	410 (22.4%)	
Edad media	35.2	38	43.5	38.4	<0.001
(min-max)	(15-89)	(15-94)	(15-93)		

Tabla 3. Edad y sexo de los pacientes atendidos en cada periodo de tiempo.

Si analizamos el número de casos en función del del sexo y estratificados por edad, podemos concluir que a medida que se incrementa la edad de los pacientes, la distribución de TCE grave en las mujeres se aproxima a los casos en hombres llegando a ser idéntica a partir de los 70 años de edad. A continuación, se representa el porcentaje de pacientes de cada sexo según rangos de 5 años de edad y las pirámides de población en cada uno de los tres periodos de interés donde se evidencia cómo se ha producido un incremento en la incidencia de TCE grave en las mujeres > 70 años.

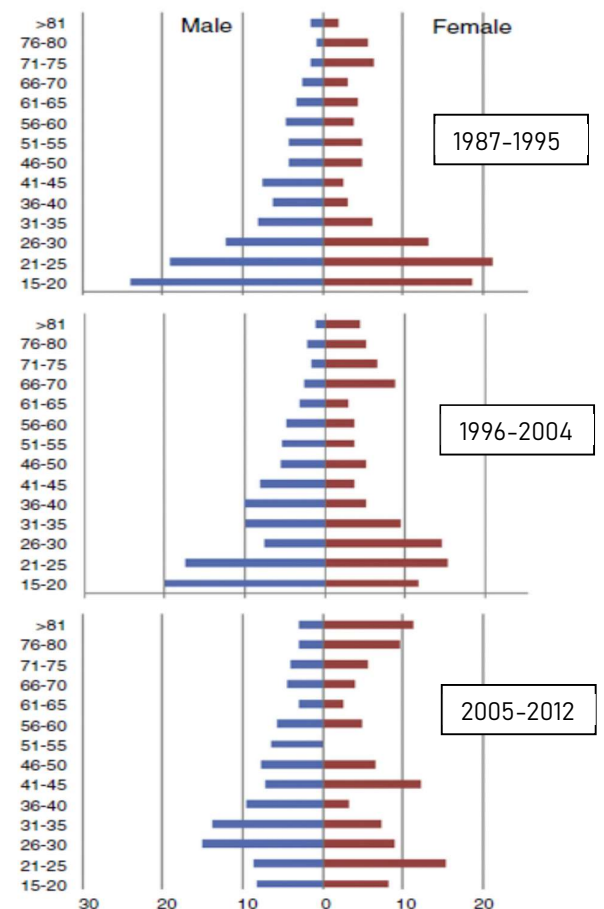
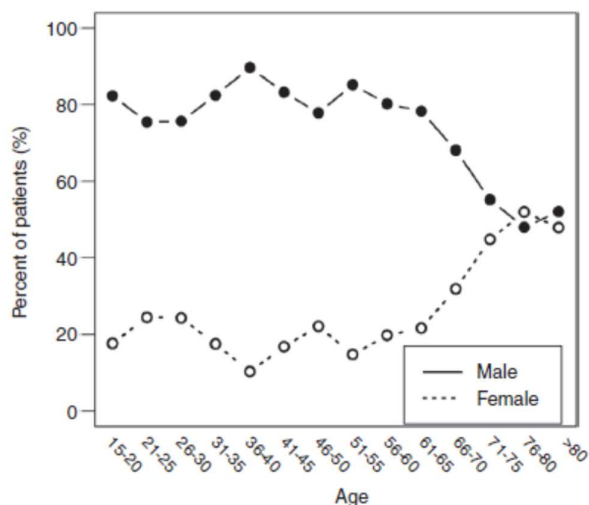


Figura 12. Porcentaje de pacientes de cada género según el rango de edad

Figura 13. Pirámides de población según edad y género para cada periodo de tiempo.

1.1.2. Mecanismo lesional.

A continuación, se representan las pirámides de población en las que se ha relacionado la distribución de pacientes en función de la edad y el sexo para cada tipo de mecanismo de TCE registrado. Llama la atención cómo la distribución de edad en los pacientes con TCE por accidente tráfico (ocupante de vehículo de 4 ruedas) e impactos no ha demostrado diferencias entre sexos con la excepción del número de casos de TCE grave por impacto entre 41-45 años que fue mucho más frecuente en las mujeres. Por otro lado, se ha detectado un mayor número de casos de TCE por accidente de moto en pacientes varones, siendo una excepción los casos en los que se vieron afectadas mujeres de edad superior a 45 años. En el caso de las caídas desde la propia altura del paciente (<2m), se ha comprobado una predisposición a afectar a mujeres mayores de 70 años. Sin embargo, en el caso de las precipitaciones, las mujeres entre 21 y 35 años fueron el grupo poblacional más frecuentemente relacionado con este tipo de mecanismo. Por último, las mujeres entre 41 y 45 años fueron las que han presentado TCE por impactos directo más comúnmente.

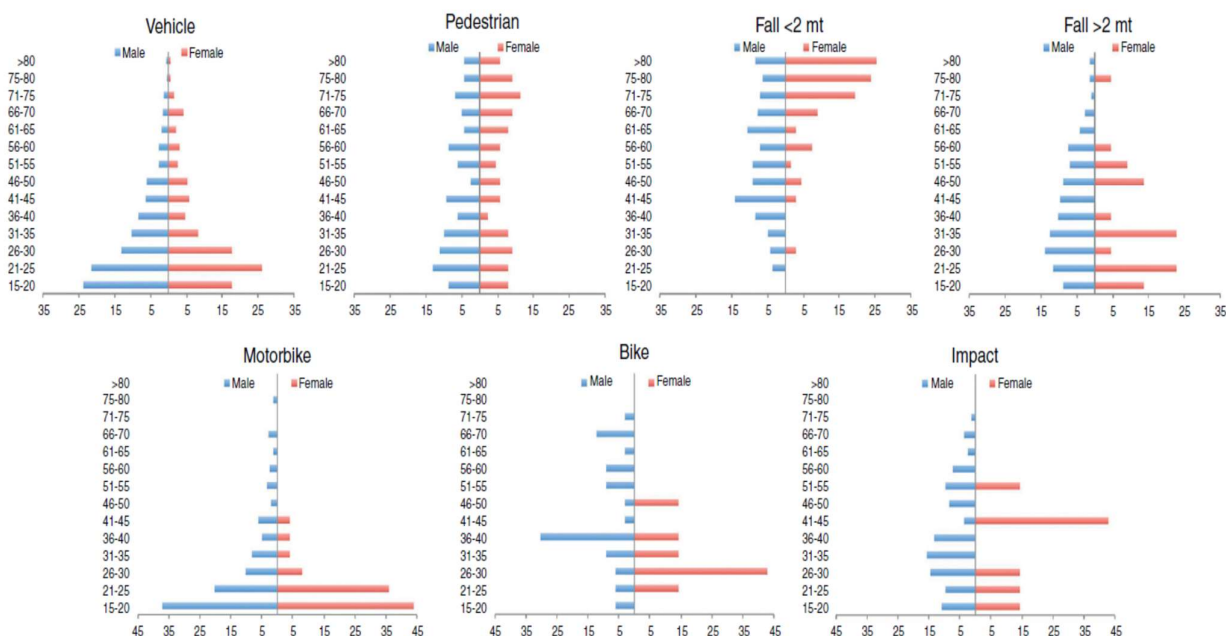


Figura 14. Pirámides de población según edad y género para cada mecanismo lesional.

En cuanto al cambio temporal detectado en la frecuencia de cada uno de los mecanismos de TCE es necesario señalar el descenso significativo de los accidentes de tráfico a lo largo del periodo de análisis: el 75% de los TCE graves atendidos en el primer periodo fueron causados por accidentes de tráfico frente al 55% del tercer periodo ($p < 0.001$). Al contrario, tras comparar también el primer y tercer periodo hemos encontrado cómo el porcentaje de casos debidos a caídas desde la propia altura del paciente prácticamente se ha doblado (del 19 al 37%).

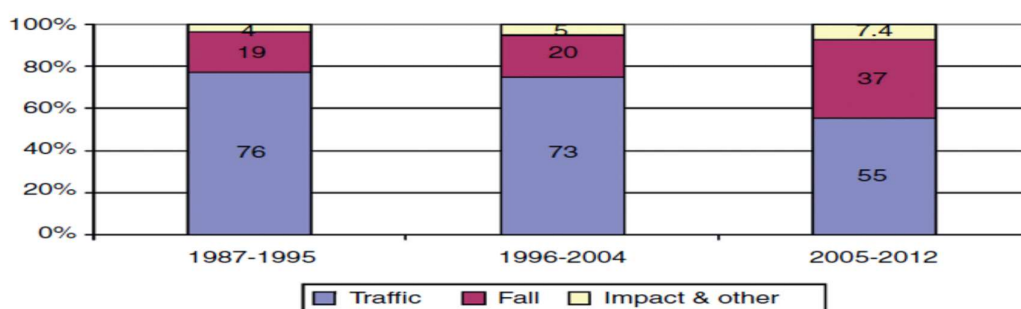


Figura 15. Frecuencia relativa de cada mecanismo lesional para cada uno de los tres periodos.

Si analizamos cada uno de los subtipos de accidentes de tráfico por separado, comprobamos cómo el descenso del porcentaje global de accidentes de tráfico se debe a una disminución significativa de los casos en los que los vehículos de 4 ruedas se vieron implicados. Sin embargo, se ha detectado un incremento del número de casos de accidentes en peatones.

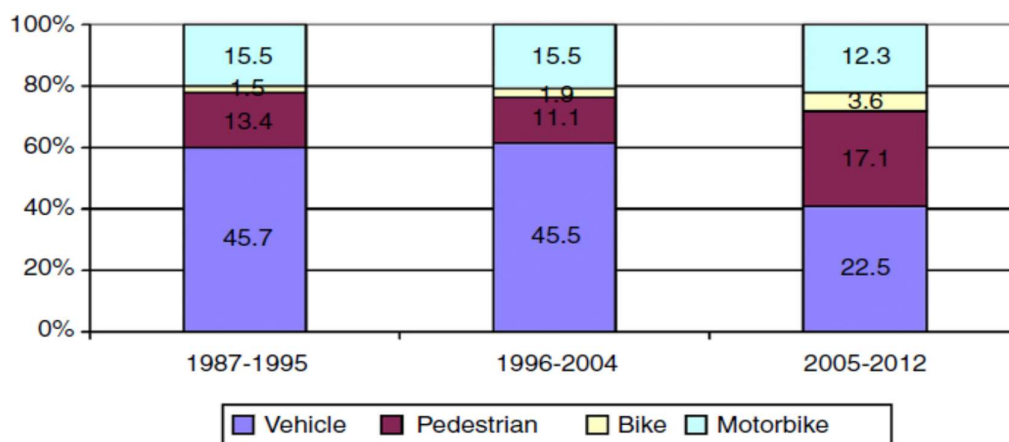


Figura 16. Frecuencia relativa de cada tipo de accidente de tráfico en el total de casos de accidentes de tráfico paraca cada uno de los tres periodos.

En cuanto al tipo de lesiones intracraneales descubiertas en la TC cerebral y su relación con el mecanismo lesional, hemos descubierto que las lesiones difusas son más frecuentemente detectadas en pacientes con TCE tras accidente tráfico mientras que el HSD agudo y la presencia de HSA es más característica de las caídas. En el caso de los impactos, el HED y la combinación de contusión-HSD agudo son los tipos de lesiones que han sido más frecuentemente evidenciadas en los pacientes con TCE tras impacto directo.

Mediante la siguiente figura se relacionan los distinto tipos de hallazgos en la TC y la causa del TCE grave agrupadas en accidentes de tráfico, caídas e impactos.

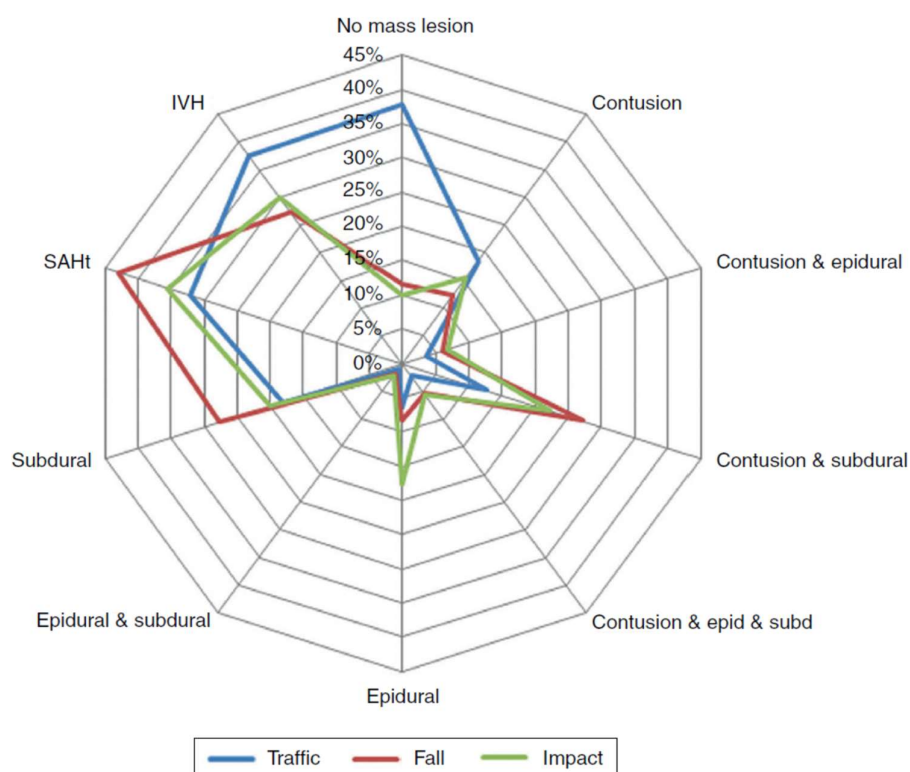


Figura 17. Relación entre los hallazgos de la TC y el mecanismo lesional.

1.1.3. Manejo extrahospitalario.

El manejo extrahospitalario ha experimentado un proceso de mejoría debido a que hemos comprobado un descenso significativo del tiempo transcurrido entre el

momento del TCE y la admisión en este hospital y un menor porcentaje de traslados secundarios procedentes de centros de 2º y 3º nivel. El tiempo medio de traslado durante el primer periodo de tiempo fue de 3.4h y el 50% de los casos fueron traslados secundarios. Al contrario, en el último periodo de estudio, el tiempo medio de traslado fue de 1.5h y el 85% de los casos fueron trasladados directamente desde el lugar del accidente a este centro a través de UCI móvil o helicóptero medicalizado.

	1987-1995	1996-2004	2005-2012	Global	Valor p
Nº pacientes	746	587	497	1830	
Tiempo traslado	3.4 h	2.2 h	1.5 h	2.4 h	<0.001

Tabla 4. Tiempos medios de traslado desde el lugar del TCE hasta el ingreso en nuestro centro para cada periodo.

1.2. Características clínicas.

1.2.1. Gravedad del TCE.

En el lugar del accidente, 1386 pacientes (75.7%) presentaron $GCS \leq 8$ puntos y 435 (23.8%) pacientes $GCS > 8$ puntos (9 pacientes fueron invalorables). En el momento de la admisión en el hospital, el porcentaje de pacientes con $GCS \leq 8$ puntos ascendió a 1663 (91%) y los restantes 166 (9%) presentaron $GCS > 8$ puntos. A las 6h del TCE, la distribución de pacientes con $GCS \leq 8$ puntos y > 8 puntos fue de 1723 (94%) y 107 (6%) respectivamente. A pesar de que todos los pacientes incluidos en este análisis fueron considerados TCE grave según su puntuación en la GCS en el momento de su admisión en el hospital o en las primeras 48h tras el TCE, hemos querido estudiar otros factores clínicos de gravedad.

En cuanto a la situación pupilar, hemos detectado un cambio relevante en el porcentaje de alteraciones de la reactividad pupilar a lo largo de los tres periodos de estudio: la arreactividad pupilar unilateral ha sido encontrada más frecuentemente en el primer periodo mientras que en el tercer periodo fue la arreactividad pupilar bilateral más frecuente que la unilateral. En cuanto a la respuesta motora en la admisión en el hospital, lo más relevante que hemos encontrado es el significativo incremento en el porcentaje de pacientes con respuestas no valorables por encontrarse bajo los efectos de medicación sedante

y relajantes musculares. Esta situación se produjo hasta en el 50% de los casos en el último periodo.

	1987-1995	1996-2004	2005-2012	Global	Valor p
Nº pacientes	746	587	497	1830	
Situación pupilar					
No valorables	18 (2.4%)	21 (3.6%)	17 (3.4%)	56 (3.1%)	p< 0.001
Normales	434 (58.2%)	357 (60.8%)	312 (62.8%)	1103 (60.3%)	
Arreactividad unilateral	192 (25.7%)	113 (19.3%)	73 (14.7%)	378 (20.7%)	
Arreactividad bilateral	102 (13.7%)	96 (16.4%)	95 (19.1%)	293 (16%)	
Respuesta motora en la admisión al hospital					
No valorable	8 (1.1%)	117 (19.9%)	247 (49.7%)	372 (20.3%)	P< 0.001
M1	73 (9.8%)	87 (14.8%)	64 (12.9%)	224 (12.2%)	
M2	114 (15.3%)	63 (10.7%)	20 (4%)	197 (10.8%)	
M3	119 (16%)	59 (10.1%)	28 (5.6%)	206 (11.3%)	
M4	125 (16.8%)	116 (19.8%)	47 (9.5%)	288 (15.7%)	
M5	226 (30.3%)	130 (22.1%)	64 (12.9%)	420 (23%)	
M6	81 (10.9%)	15 (2.6%)	27 (5.4%)	123 (6.7%)	

Tabla 5. Frecuencia absoluta y relativa de cada categoría de la situación pupilar y respuesta motora para cada periodo.

1.2.2. Deterioro.

Primero, hemos excluido 89 pacientes que experimentaron deterioro pasadas 48h del accidente debido a diversos motivos relacionados con la afectación extracraneal asociada como sepsis, fallo multiorgánico, infección, etc. De los pacientes restantes, aproximadamente, el 50% sufrieron algún tipo de deterioro. En la siguiente figura se representa la frecuencia de cada tipo de deterioro en función del tiempo transcurrido tras el TCE. El deterioro clínico (disminución en al menos 2 puntos en la escala GCS o nueva alteración en la reactividad pupilar) explica el 80% de los casos de deterioro precoz (<6h tras el TCE). Pasadas las primeras 6h del TCE, el deterioro clínico se hace mucho más infrecuente mientras que el deterioro radiológico o por HTIC son más comunes en las siguientes etapas tras el TCE.

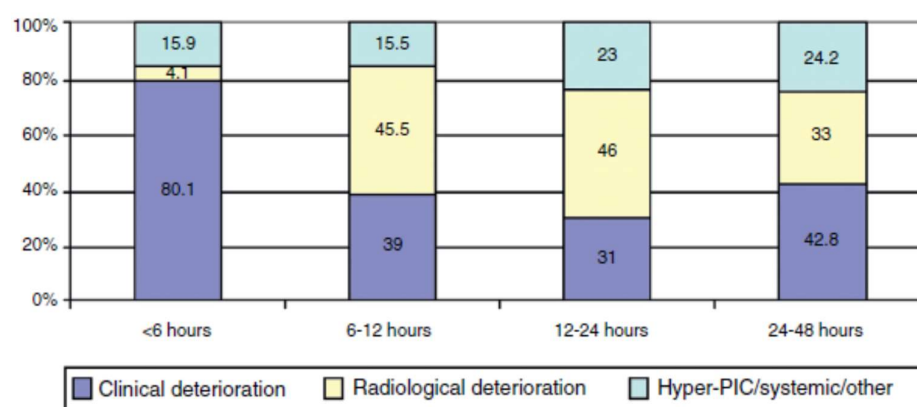


Figura 18. Frecuencia relativa (dentro del número total de casos con deterioro) de cada tipo de deterioro en función del tiempo transcurrido desde el TCE.

Si estudiamos las diferencias producidas a lo largo de los tres periodos de estudio en el porcentaje de tipos de deterioro (según el tiempo transcurrido desde el TCE y por causa del deterioro) comprobamos cómo el deterioro es más precoz en los dos últimos periodos. En este caso, el deterioro se produce en las primeras 6h tras el TCE en 1/3 de los casos. También hemos detectado que el porcentaje de deterioro radiológico o por HTIC ha disminuido en los dos últimos periodos de estudio mientras que el deterioro por el trauma extracraneal ha aumentado.

	1987-1995	1996-2004	2005-2012	Global
Nº pacientes	696	559	486	1741
Sin deterioro	335 (48.1%)	313 (56%)	251 (51.6%)	899 (51.6%)
Deterioro ≤ 6h	162 (23.3%)	170 (30.4%)	184 (37.9%)	516 (29.6%)
Deterioro 6-12h	53 (7.6%)	42 (7.5%)	28 (5.8%)	123 (7.1%)
Deterioro 12-24h	66 (9.5%)	22 (3.9%)	12 (2.5%)	100 (5.7%)
Deterioro 24-48h	80 (10.7%)	12 (2.1%)	11 (2.3%)	103 (5.9%)
Tiempo medio desde el TCE al deterioro	15h	6h	5.4h	<0.001

Tabla 6. Frecuencia absoluta y relativa de la ausencia y cada tipo de deterioro según el tiempo transcurrido desde el TCE para cada periodo de estudio.

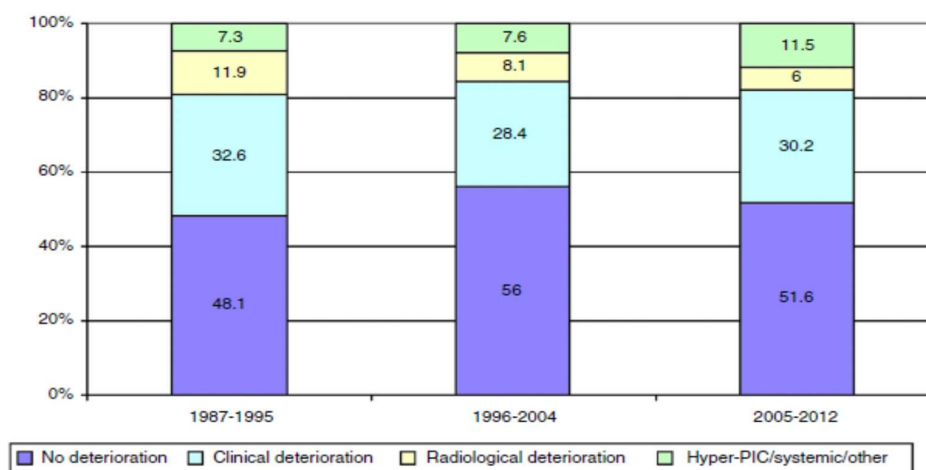


Figura 19. Frecuencia relativa (dentro del número total de casos con deterioro) de cada tipo de deterioro para cada periodo de estudio.

1.2.3. Daño secundario.

En la siguiente tabla se comprueba el descenso significativo del porcentaje de pacientes con hipoxia en los dos últimos periodos de estudio ($p < 0.001$) con respecto al primer periodo. Sin embargo, el porcentaje de hipotensión se ha mantenido más o menos estable entorno al 39% a lo largo de los tres periodos.

	1987-1995	1996-2004	2005-2012	Global	Valor p
Hipoxia	245 (32.8%)	133 (22.7%)	121 (24.3%)	499 (27.3%)	<0.001
Hipotensión	275 (36.9%)	245 (41.7%)	193 (38.8%)	713 (39%)	NS

Tabla 7. Frecuencia absoluta y relativa de pacientes con hipotensión o hipoxia para cada periodo.

Además, la incidencia de hipotensión parece relacionarse con el tipo de mecanismo lesional siendo más frecuente en los accidentes de tráfico (43%) ($p < 0.001$).

ESTUDIO II: Validación externa de los modelos pronósticos IMPACT y “CRASH refitted”.

Predicting Outcomes after Severe and Moderate Traumatic Brain Injury: An External Validation of Impact and Crash Prognostic Models in a Large Spanish Cohort

Ana M. Castaño-Leon,¹ David Lora,² Pablo M. Munarriz,¹
Santiago Cepeda,¹ Igor Paredes,¹ Javier de la Cruz,²
Pedro A. Gómez Lopez,¹ and Alfonso Lagares¹

Abstract

Prognostic models that were developed by the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury (IMPACT) study group and the Corticosteroid Randomization After Signification Head injury (CRASH) collaborators are the most commonly used prognostic models for outcome after traumatic brain injury (TBI). Although they have been considered to be useful tools in clinical practice, a continuous process of external validation in recent cohorts of different populations is necessary. The objective of this study was to determine the external validity and compare the IMPACT and CRASH-refitted models for prediction of outcomes after moderate or severe TBI in a non-selected 1301-patient Spanish cohort. We studied discrimination, calibration, and overall fit as external validation measures. Excellent discrimination was indicated (area under the curve [AUC] 0.78–0.87) by the higher values in the validation than in the development sample for both models and outcomes. Calibration revealed that IMPACT models, in general, predict lower probabilities of both outcomes (mortality and disability). In contrast, CRASH-refitted models provided higher predicted probabilities than those observed. We can conclude that both models demonstrate an adequate performance in our representative traumatic brain Mediterranean population. Therefore, these models can be sensibly applied in our clinical practice so long as their limitations are observed during individual outcome prediction.

Key words: external validation; outcome prediction; prognostic model; traumatic brain injury

Introduction

TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) prevails as the main cause of death and morbidity in young adults in the world. Due in part to trial design failure and the heterogeneity of this kind of patients (population characteristics, mechanism, and severity), no interventions for the treatment of TBI have concluded with improvements in outcomes.¹ Prognostic models are essential for decision making in clinical practice as they provide sensible information to the relatives of patients and allow for a better design and analysis of clinical trials.² They also can provide an indicator of quality of health care delivery by comparing observed and expected outcomes among hospitals/countries. These models are based upon hospital admission demographics as well as clinical, laboratory, and radiological characteristics.

Risk prediction models need to be externally validated in an adequate sample of “different but related individuals” (validation sample) when compared with the development model sample for the assessment of the reliability of these models in predicting outcomes.

Among all prognostic models proposed, only two were developed after the employment of *Guidelines for the Management of Severe TBI*.³ They are based on large cohorts of patients and have been externally validated. These two models are the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury database (IMPACT)^{4,5} and the Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury trial (CRASH).⁶ These models have been externally validated using each other's datasets⁶ and in selected populations,⁸ thereby indicating satisfactory generalizability. Additionally, the IMPACT model has been validated by Panczykowski and colleagues⁹ using an unselected (i.e., not previously used in the development of the IMPACT or CRASH models) cohort of 587 patients with severe TBI who were admitted to a single level 1 trauma center. It was also validated by Lingsma¹⁰ in a multi-center, observational, unselected cohort of 415 patients in the Netherlands. Similarly, Roozembeek and associates¹¹ concluded the validity of an IMPACT adaptation to predict 14-day mortality after severe TBI in a prospective cohort of 2513 patients of the Brain Trauma Foundation TBI-trac database. Recently, a 2975 patients cohort in the United

¹Department of Neurosurgery; ²Clinical Research Unit, I+12-CIBERESP, 12 Octubre University Hospital, Complutense University, Madrid, Spain.

2. VALIDACIÓN EXTERNA DE LOS MODELOS PRONÓSTICOS IMPACT Y “CRASH REFITTED”.

2.1. Comparación de las cohortes de desarrollo de los modelos y la de validación externa.

En general, nuestros pacientes han sufrido el TCE a una edad superior con una mediana de edad de 40 años frente a los 30 y 32 años de las cohortes de desarrollo de los modelos IMPACT y CRASH respectivamente. Nuestra serie también tiene un porcentaje más elevado de pacientes cuya puntuación del componente motor del GCS es invalorable (29.5%) en el momento de la admisión al hospital con respecto a lo descrito en la base del IMPACT (5%). En el caso del estudio CRASH además de que no se incluyó la categoría no valorable (M9), el porcentaje de pacientes con puntuaciones M5 y M6 fue significativamente mayor (53% versus 30% y 25.8%) que lo observado en el estudio IMPACT y nuestra serie de pacientes respectivamente. Aunque la reactividad pupilar normal fue más frecuentemente encontrada en la cohorte del estudio IMPACT (25%), la diferencia con la cohorte del estudio CRASH (12%) y nuestra serie de pacientes (15.7%) no fue significativa.

En cuanto al daño secundario, el porcentaje de pacientes con hipotensión fue significativamente mayor en nuestra serie que en la cohorte de desarrollo del modelo IMPACT (38.5% versus 18%), sin embargo, no se han detectado diferencias en el porcentaje de hipoxia entre las dos series. El modelo CRASH no registró la presencia de daño secundario, pero sí indirectamente a través de la determinación de la lesión extracraneal según la categoría MEI. De forma semejante a lo descrito en la comparación con el modelo IMPACT, el porcentaje de pacientes con presencia de MEI fue significativamente superior en nuestra cohorte (50.4%) con respecto a la cohorte de desarrollo del modelo CRASH (27%). Finalmente, si atendemos a las características radiológicas, hemos encontrado en nuestra serie de pacientes un porcentaje significativamente mayor de TC tipo II de la clasificación de Marshall (43.5%) que en las cohortes de los modelos IMPACT (35%) y CRASH (27%). Concretamente, la presencia de HSA y HED fue descrita en un porcentaje significativamente superior de pacientes en nuestra serie de pacientes que en las cohortes de los estudios IMPACT y CRASH.

En la siguiente tabla se describen las principales características de las cohortes de desarrollo de los modelos IMPACT y CRASH y la de validación externa formada por los 1301 pacientes atendidos en este centro entre 1993-2013 y que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Las variables continuas aparecen en forma de mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas mediante frecuencia absoluta y porcentajes.

Características		IMPACT N=8509	CRASH N=6681	12 OCTUBRE N=1301
Tipo de estudio		EC+Obs	EC	Obs
Periodo de inclusión		1984-1997	1999-2004	1993-2013
Edad	Mediana	30	32	40
	Percentiles 25-75	21-45	23-47	24-52
Puntuación motora de la GCS en la admisión al hospital	Ninguna (1)	1395 (16%)	785 (12%)	149 (11.45%)
	Extensión (2)	1042 (12%)	515 (8%)	118 (9.1%)
	Flexión (3)	1085 (13%)	658 (10%)	114 (8.8%)
	Retirada (4)	1940 (23%)	1156 (17%)	200 (15.4%)
	Localización (5) / obedece órdenes (6)	2591 (30%)	3567 (53%)	336 (25.8%)
	No valorable o desconocido (9)	456 (5%)	0	384 (29.5%)
Reactividad pupilar	Ambas reactivas	4486 (63%)	4956 (74%)	855 (65.7%)
	Arreactividad unilateral	886 (12%)	530 (8%)	242 (18.6%)
	Arreactividad bilateral	1754 (25%)	786 (12%)	204 (15.7%)
	No valorable o desconocido	1360 (16%)	409 (6%)	0%
Hipoxia	Presente	116 (20%)		295 (22.7%)
	Desconocido	3057 (36%)	100%	0%
Hipotensión	Presente	1171 (18%)		501 (38.5%)
	Desconocido		100%	0%
Clasificación Marshall TC inicial	I	360 (7%)	954 (17%)	30 (2.3%)
	II	1838 (35%)	1517 (27%)	566 (43.5%)
	III	863 (17%)	604 (11%)	201 (15.4%)
	IV	187 (4%)	133 (2%)	41 (3.5%)
	V & VI	1944 (38%)	2446 (43%)	463 (35.6%)
	Desconocido	3317 (39%)	1027 (15%)	0%

HSA	Presente	3313 (45%)	2045 (36%)	1016 (78.1%)
	Desconocido	1116 (13%)	1028 (15%)	0%
Hematoma Epidural	Presente	999 (13%)		219 (16.8%)
	Desconocido	1100 (13%)	100%	0%
Major Extracranial Injury (MEI)	Presente		1735 (27%)	656 (50.4%)
	Desconocido	100%	157 (2%)	0%
Evolución a los 6 meses (GOS)	Muerto (1)	904 (41%)	2146 (32%)	549 (42.2%)
	Estado vegetativo (2)	65 (3%)	993 (15%)	22 (1.7%)
	Discapacidad grave (3)	364 (16%)		171 (12.1%)
	Discapacidad moderada (4)	393 (18%)	1224 (18%)	189 (14.5%)
	Buena recuperación (5)	491 (22%)	2318 (35%)	281 (21.6%)
	Desconocido			89 (6.8%)

Tabla 8. Características de los pacientes de las series de desarrollo del IMPAC y CRASH y la cohorte del Hospital 12 de Octubre.

Leyenda: EC: Ensayo clínico, Obs: Estudio observacional.

Características	IMPACT versus 12 Octubre	"CRASH refitted" versus 12 Octubre
Edad	<0.001	<0.001
Puntuación motora de la GCS en la admisión al hospital	<0.001 (M9)	<0.001 (M5/6)
Reactividad pupilar	<0.001	0.96
Hipoxia	>0.05	No disponible
Hipotensión	<0.001	No disponible
Clasificación TC de Marshall	<0.001	<0.001
HSA	0.015	<0.001
Hematoma epidural	<0.001	No disponible
Major Extracranial Injury	No disponible	<0.001

Tabla 9. Valor del estadístico p obtenido de las comparaciones de la frecuencia de los distintos factores pronósticos entre las series de desarrollo de los modelos y la de validación.

2.2. Información obtenida del análisis sobre la validación externa de los modelos pronósticos.

2.2.1. Discriminación.

Los valores del AUC fueron mayores en la cohorte de validación que en la de desarrollo para los modelos IMPACT *basic* y *extended* para los dos tipos de eventos predichos (mortalidad y pronóstico desfavorable). Sin embargo, para los modelos *basic* y CT de “CRASH refitted”, los valores del AUC fueron menores en la cohorte de validación que en la de desarrollo. Estos resultados se detallan en la siguiente tabla:

		AUC Mortalidad	AUC Pronóstico desfavorable
IMPACT <i>core</i>	Cohorte desarrollo	0.77 (0.75–0.78)	0.78 (0.77–0.79)
	Cohorte validación	0.83 (0.81:0.85)	0.80 (0.77:0.82)
	Correcciones	Case mix: 0.765 Reajuste: 0.856	Case mix: 0.792 Reajuste: 0.825
IMPACT <i>extended</i>	Cohorte desarrollo	0.81 (0.80–0.82)	0.81 (0.80–0.82)
	Cohorte validación	0.87 (0.85:0.89)	0.83 (0.80:0.85)
	Correcciones	Case mix: 0.803 Reajuste: 0.897	Case mix: 0.804 Reajuste: 0.860
“CRASH refitted” <i>basic</i>	Cohorte desarrollo	0.84–0.86	0.81–0.84
	Cohorte validación	0.80 (0.78:0.83)	0.78 (0.75:0.80)
	Correcciones	Case mix: 0.823 Reajuste: 0.844	Case mix: 0.864 Reajuste: 0.820
“CRASH refitted” <i>CT</i>	Cohorte desarrollo	0.84–0.88	0.83–0.84
	Cohorte validación	0.83 (0.81:0.86)	0.79 (0.77:0.82)
	Correcciones	Case mix: 0.838 Reajuste: 0.881	Case mix: 0.870 Reajuste: 0.847

Tabla 10. Medidas de la capacidad de discriminación de mortalidad y pronóstico desfavorable de cada modelo antes y después de la aplicación de correcciones.

2.2.2. Medidas globales de rendimiento.

Los coeficientes R^2 y la puntuación de Brier para la predicción de mortalidad y pronóstico desfavorable de cada uno de los modelos se describen en la siguiente tabla. Tras la aplicación de las correcciones por *case-mix* y *reajuste* se obtuvieron mejoras del coeficiente R^2 (incremento) y las puntuaciones de Brier (descenso) para los dos modelos del “CRASH refitted” (*basic* y *CT*) para mortalidad y pronóstico desfavorable. Esta optimización fue mayor con la corrección por reajuste que con la corrección *case-mix*. En el caso de los dos modelos del IMPACT (*core* y *extended*), la corrección por reajuste obtuvo también mejoras de

los dos índices para mortalidad y pronóstico desfavorable mientras que la corrección por case-mix, en general, proporcionó empeoramiento de la puntuación de Brier y los coeficientes R^2 .

	Mortalidad		Pronóstico desfavorable	
	R^2	Brier	R^2	Brier
IMPACT <i>core</i>	0.420	0.174	0.331	0.197
	Case mix: 0.261	Case mix: 0.172	Case mix: 0.292	Case mix: 0.193
	Reajuste: 0.496	Reajuste: 0.141	Reajuste: 0.413	Reajuste: 0.165
IMPACT <i>extended</i>	0.512	0.148	0.398	0.174
	Case mix: 0.342	Case mix: 0.168	Case mix: 0.355	Case mix: 0.181
	Reajuste: 0.589	Reajuste: 0.122	Reajuste: 0.481	Reajuste: 0.149
"CRASH refitted" <i>basic</i>	0.337	0.197	0.295	0.196
	Case mix: 0.401	Case mix: 0.171	Case mix: 0.460	Case mix: 0.133
	Reajuste: 0.438	Reajuste: 0.142	Reajuste: 0.402	Reajuste: 0.166
"CRASH refitted" <i>CT</i>	0.410	0.194	0.323	0.194
	Case mix: 0.432	Case mix: 0.164	Case mix: 0.464	Case mix: 0.126
	Reajuste: 0.524	Reajuste: 0.126	Reajuste: 0.452	Reajuste: 0.155

Tabla 11. Medidas de rendimiento global sobre mortalidad y pronóstico desfavorable de cada modelo antes y después de la aplicación de correcciones.

2.2.3. Calibración.

El valor de las intersecciones y pendientes de cada uno de los modelos se detalla en la siguiente tabla.

		AUC Mortalidad		AUC Pronóstico desfavorable	
		Intersección	Pendiente	Intersección	Pendiente
IMPACT <i>core</i>	Cohorte desarrollo	0	1	0	1
	Cohorte validación	0.93	1.50	0.77	1.17
	Correcciones	(0.73;1.13)	(1.32;1.67)	(0.63;0.91)	(1.02;1.31)
IMPACT <i>extended</i>	Cohorte desarrollo	0	1	0	1
	Cohorte validación	0.60	1.50	0.53	1.15
	Correcciones	(0.42;0.77)	(1.33;1.66)	(0.39;0.67)	(1.01;1.28)
"CRASH refitted" <i>basic</i>	Cohorte desarrollo	0	1	0	1
	Cohorte validación	-0.94	0.86	-0.33	0.59
	Correcciones	(-1.09; -0.80)	(0.75;0.96)	(-0.48; -0.18)	(0.51;0.66)
"CRASH refitted" <i>CT</i>	Cohorte desarrollo	0	1	0	1
	Cohorte validación	-1.16	0.95	-0.46	0.61
	Correcciones	(-1.32; -1.00)	(0.84;1.06)	(-0.30; -0.62)	(0.50;0.73)

Tabla 12. Medidas de calibración sobre mortalidad y pronóstico desfavorable de cada modelo antes y después de la aplicación de correcciones.

A continuación, se presentan las curvas de calibración obtenidas durante el proceso de validación externa. En el eje X se representa la probabilidad ofrecida por cada uno de los subtipos de los dos modelos pronósticos (IMPACT y “CRASH refitted”) para cada una de las variables evento predichas y en el eje Y la evolución observada en nuestra cohorte de pacientes.

- A) Calibración del modelo IMPACT *Core* en la predicción de mortalidad a los 6 meses.
- B) Calibración del modelo IMPACT *Core* en la predicción de pronóstico desfavorable a los 6 meses.
- C) Calibración del modelo IMPACT *Extended* en la predicción de mortalidad a los 6 meses.
- D) Calibración del modelo IMPACT *Extended* en la predicción de pronóstico desfavorable a los 6 meses.

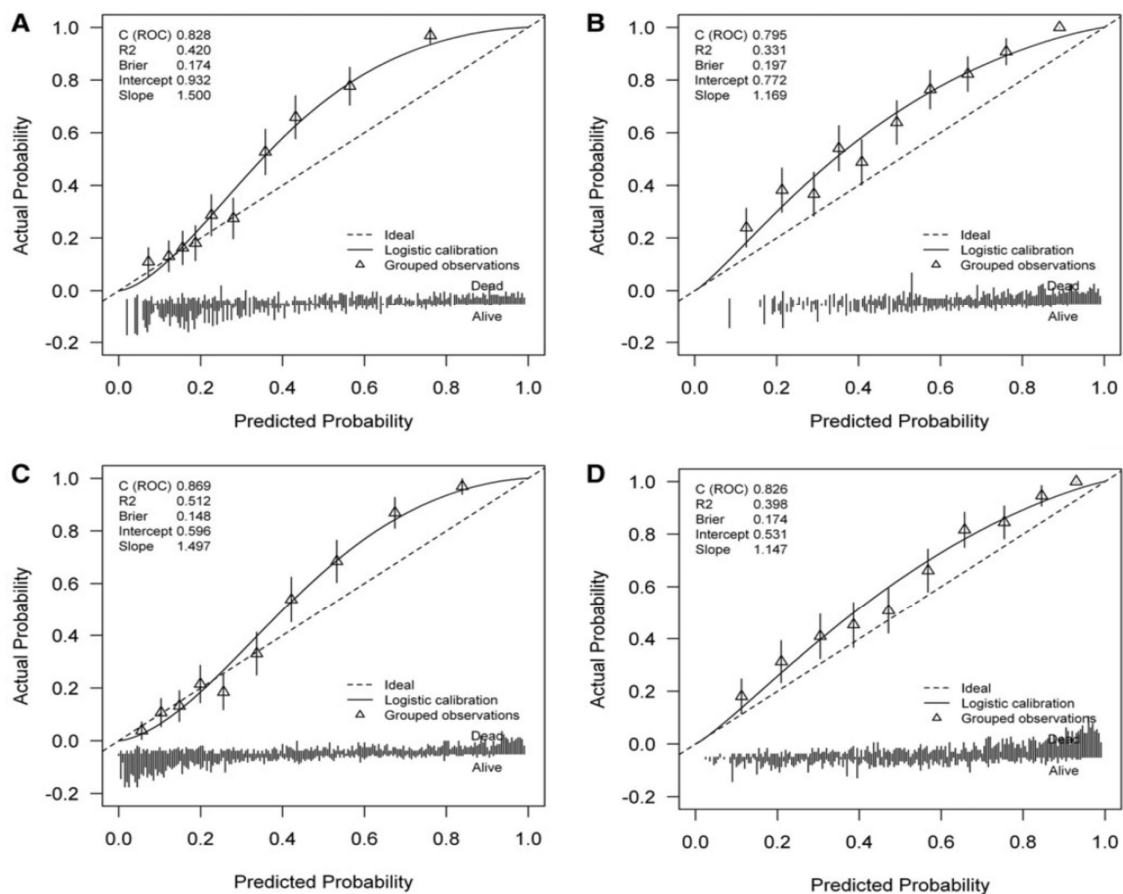


Figura 20. Curvas de calibración del proceso de validación externa del modelo IMPACT.

Si siguiendo la misma metodología, se muestran las curvas de calibración obtenidas cada uno de los dos subtipos del modelo “CRASH refitted” y para cada una de las variables evento predichas.

- A) Calibración del modelo “CRASH refitted” *basic* en la predicción de mortalidad a los 6 meses.
- B) Calibración del modelo “CRASH refitted” *basic* en la predicción de pronóstico desfavorable a los 6 meses.
- C) Calibración del modelo “CRASH refitted” *CT* en la predicción de mortalidad a los 6 meses.
- D) Calibración del modelo “CRASH refitted” *CT* en la predicción de pronóstico desfavorable a los 6 meses.

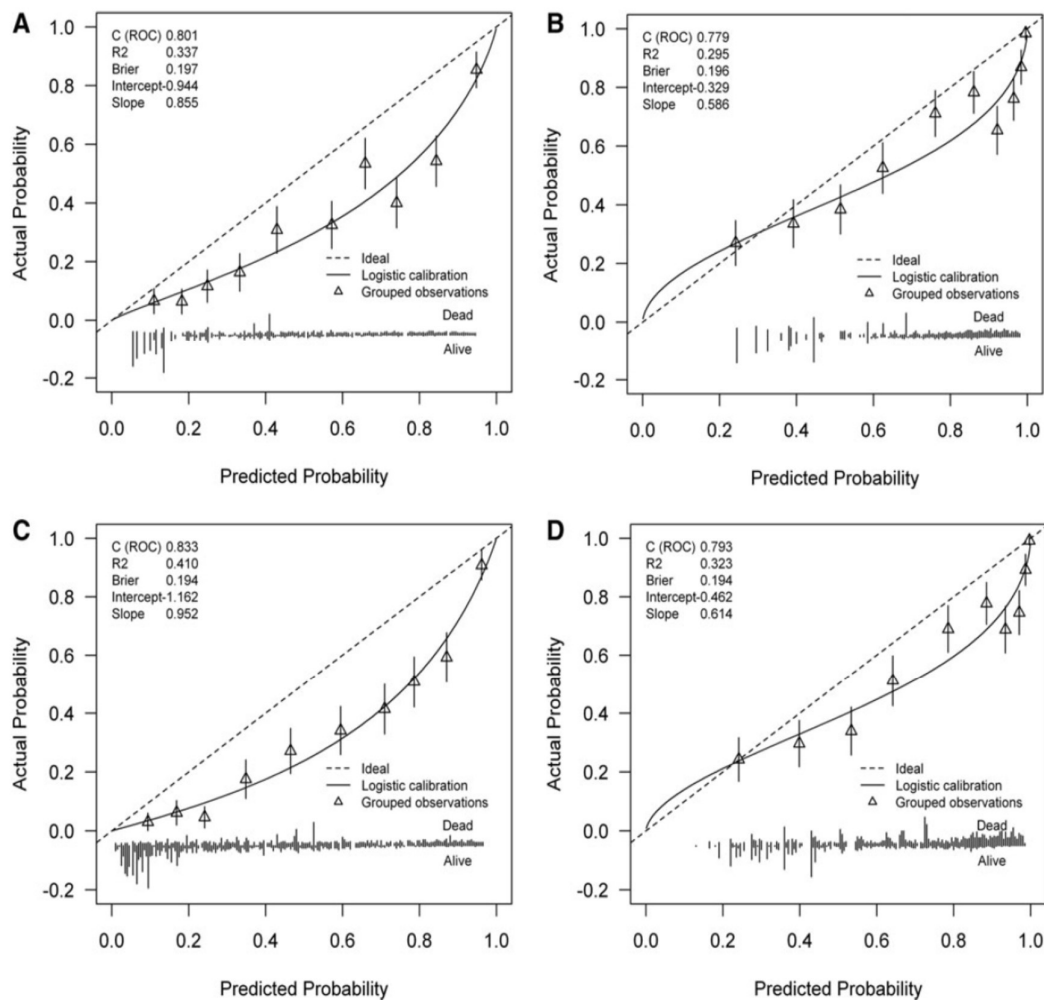


Figura 21. Curvas de calibración del proceso de validación externa del modelo “CRASH refitted”.

Las curvas de calibración y el valor de las intersecciones indican que los dos subtipos del modelo IMPACT, en general, ofrecieron porcentajes inferiores de probabilidad de ambos eventos (mortalidad y evolución desfavorable) con respecto a lo que se observó en realidad en la cohorte de validación (predicción optimista, $\alpha > 0$). Por el contrario, los subtipos del modelo "CRASH refitted" proporcionaron porcentajes de probabilidad superiores de los dos eventos con respecto a lo que se observó en la cohorte de validación (predicción pesimista, $\alpha < 0$).

Si analizamos el valor de las pendientes, los dos subtipos del modelo IMPACT presentan pendientes > 1 , tanto en la predicción de mortalidad como de evolución desfavorable, lo que indica que las predicciones que ofrecen no son extremas. En el caso de "CRASH refitted", salvo el modelo "CRASH refitted" CT en el contexto de la predicción de mortalidad (pendiente 0.95 [0.84;1.06]), el resto de los modelos y eventos asociaron pendientes < 1 y, por tanto, se consideran predicciones extremas.

ESTUDIO III: Análisis de las características del DTI durante la fase subaguda precoz.

What Can Be Learned from Diffusion Tensor Imaging from a Large Traumatic Brain Injury Cohort?: White Matter Integrity and Its Relationship with Outcome

Ana María Castaño Leon,¹ Marta Cicuendez,¹ Blanca Navarro,¹ Pablo M. Munarriz,¹ Santiago Cepeda,¹ Igor Paredes,¹ Amaya Hilario,² Ana Ramos,² Pedro Antonio Gómez,¹ and Alfonso Lagares,¹

Abstract

Traumatic axonal injury (TAI) contributes significantly to mortality and morbidity after traumatic brain injury (TBI), but its identification is still a diagnostic challenge because of the limitations of conventional imaging techniques to characterize it. Diffusion tensor imaging (DTI) can indirectly identify areas of damaged white matter (WM) integrity by detecting water molecule diffusion alterations. Therefore, DTI may improve detection and description of TAI lesions after TBI. We have obtained DTI data from 217 patients with moderate to severe TBI acquired at a median of 19 days after TBI, and patient DTI metrics were compared with data obtained from 58 age-matched healthy controls. Region of interest (ROI) method was applied to obtain mean fractional anisotropy (FA) value in 28 WM fiber bundles susceptible to TAI. Our main results were that when we compared patients with controls, patients, regardless of TBI severity, showed significantly reduced mean FA in almost all ROI measured. We found statistically significant correlation between FA metrics and some demographic, clinical, and conventional imaging characteristics. Additionally, these FA metrics were highly associated with outcome assessed at hospital discharge and at 6 and 12 months after TBI. We conclude that FA reduction in the subacute stage after TBI assessed by DTI may be a useful prognostic factor for long-term unfavorable outcome.

Keywords: axonal injury; DTI; outcome measures; TBI

Introduction

TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) presents a major health problem because it is prevalent, and affects people of all ages throughout the world. TBI remains the primary cause of morbidity and mortality in young adults in high-income countries.^{1,2} Traumatic axonal injury (TAI) is one of the most important causes of mortality and disability in TBI patients of all severities, especially in those patients without space-occupying lesions.^{3–5} Traditionally, TAI has been associated with sustained acceleration and deceleration forces that can shear and disrupt axons at the moment of impact, causing multifocal lesions in white matter (WM) typically at the subcortical WM, the corpus callosum (CC), and the dorsolateral aspect of the upper brainstem.^{5,6} However, after various histopathological studies, mechanisms producing TAI are now considered a progressive cascade of events, in which each step in the chain represents a potential target for therapeutic intervention that not always ends with disconnection of axons. Briefly, mechanically induced permeability of the axolemma leads to a calcium influx that will activate proteases of the cytoskeletal network causing failure of axolemma transport and, frequently, its disruption.⁷

A major problem associated with TAI identification still remains its poor characterization by conventional neuroimaging techniques

because of its occasional association with petechial hemorrhage or edema.^{8–10} Fluid attenuation and inversion recovery (FLAIR) imaging, and T2-weighted gradient echo and susceptibility-weighted imaging have been considered the best methods for detecting TAI lesions,^{11,12} and the number or volume of TAI lesions revealed by this techniques have been correlated with outcome.^{11,13,14}

A more recent noninvasive imaging technique, diffusion tensor imaging (DTI), is nowadays widely used to infer microstructural characteristics of the brain affected by different pathologies.¹² Water in biological tissues tends to diffuse along a preferential axis or axes, and we have named this property of water diffusion *anisotropy*. Water molecule diffusion in the brain is restricted because of natural barriers such as cell membranes' permeability to water, intracellular microtubules, degree of myelination, and axonal packing. Therefore, water diffusion impediment is larger across rather than along axonal fibers. DTI can detect the net displacement of water molecules in a voxel over a few milliseconds. Therefore, measuring changes in the MRI signal (decay) along different directions is able, through a mathematical model, to quantify the amount and orientation preference of water diffusion in WM tracts with secondary inference of the microstructural alterations of tissue.^{15,16} At least six diffusion gradients must be applied to characterize the direction and intensity of water diffusion (the tensor

Departments of ¹Neurosurgery and ²Radiology, 12 Octubre University Hospital, Complutense University, Madrid, Spain.

3. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL DTI DURANTE LA FASE SUBAGUDA PRECOZ.

3.1. Características de los pacientes incluidos en la cohorte con DTI.

Como ha sido descrito en el apartado de materiales, durante el periodo de estudio 1 Enero de 2008- 31 Julio 2017, 217 pacientes fueron estudiados mediante RM cerebral incluyendo la secuencia DTI en la fase subaguda precoz (<6 semanas tras TCE). La edad media del grupo de pacientes con TCE fue 37.9 años (rango 16-74) y el 79.3% fueron hombres. Entre los 217 pacientes, 127 fueron considerados TCE graves y los 90 pacientes restantes, TCE moderados según la escala GCS. Las principales causas de TCE fueron los accidentes de tráfico (45 pacientes), atropellos (39 pacientes) y precipitaciones (42 pacientes), seguidos de los accidentes de bicicleta (33 pacientes) y las caídas desde la propia altura del paciente (25 pacientes). En cuanto a la situación pupilar, 30 pacientes presentaron arreactividad pupilar uni- o bilateral. Algún tipo de daño secundario (hipotensión y/o hipoxia) fue descrito en el 20% de los pacientes con TCE. El registro PIC con valores superiores a 25 mmHg durante más de una hora de la monitorización continua fue detectado en 28 pacientes. Según la clasificación de la TC de Marshall, la mayoría de los pacientes presentaron hallazgos correspondientes al tipo II (155 pacientes) y lesiones con efecto masa (tipos V y VI, 51 pacientes). La hemorragia intraventricular fue descrita en aproximadamente la mitad de los pacientes.

El estudio mediante RM-DTI fue realizado con una mediana de 19 días tras el TCE (rango 1-58 días). La RM convencional demostró LAT tipo I en el 32.7% de los pacientes mientras que el 29.5% y el 12.9% presentaron lesiones en el cuerpo calloso (LAT tipo II) y/o troncoencéfalo (LAT tipo III) respectivamente. Con respecto a la evolución final de los pacientes con TCE, el 26.8% (58 pacientes) y el 20.3% (44 pacientes) de los casos fueron clasificados en el grupo de pronóstico desfavorable a los 6 y 12 meses tras el TCE respectivamente. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la edad media en el grupo control (39.12 ± 14.58) con respecto al grupo de pacientes con TCE (37.9 ± 14.54 años).

3. 2. Diferencias demográficas y clínicas entre los subgrupos de pacientes.

Si tenemos en cuenta el grupo de pacientes registrado en nuestra cohorte de pacientes con TCE grave y moderado a los cuales no se realizó estudio mediante RM-DTI debemos señalar las siguientes diferencias relevantes. La edad media de este grupo de pacientes es mayor (50 ± 21.2 vs 38 ± 14 años, $p < 0.001$). También detectamos diferencias en el mecanismo lesional siendo más frecuente los accidentes de tráfico ($p = 0.03$), bicicleta ($p < 0.001$) o moto ($p = 0.004$) en el grupo de pacientes con DTI mientras que las caídas desde la propia altura del paciente son más frecuentes en el grupo de pacientes sin DTI ($p < 0.001$). Las alteraciones pupilares uni o bilaterales ($p < 0.001$), la hipotensión ($p = 0.003$) y lesiones en la TC más graves ($p < 0.001$) fueron detectadas más frecuentemente en el grupo de pacientes sin DTI. Por este motivo, la mortalidad y pronóstico desfavorable predicha por los modelos pronósticos “CRASH refitted” e IMPACT fue mucho mayor en el grupo de pacientes sin DTI. Consecuentemente, los resultados observados confirmaron las estimaciones con una mayor mortalidad (51.6% vs 4.6%, $p < 0.001$) y pronóstico desfavorable (63.8 % vs. 20.28 %, $p < 0.001$) a los 12 meses para el grupo de pacientes sin DTI. Al contrario, no se encontraron diferencias significativas en la distribución de género, GCS inicial o presencia de hemorragia intraventricular en la TC inicial entre ambos subgrupos de pacientes. También hemos querido comparar las características de los pacientes con TCE grave con respecto al grupo de pacientes con TCE moderado. Se encontraron diferencias significativas en los mecanismos lesionales siendo más frecuentes los accidentes de tráfico en el grupo de TCE grave (24.4% vs 16.7%; $p = 0.04$). Las variables al ingreso tradicionalmente consideradas de peor pronóstico como la puntuación baja en la respuesta motora del GCS, la arreactividad pupilar y el daño secundario también fueron detectadas más frecuentemente el grupo de TCE grave y así lo confirmaron los datos sobre mortalidad y pronóstico desfavorable (predichos y observados) del grupo de TCE grave. Por otro lado, no encontramos diferencias significativas en la edad, sexo, registro de PIC elevada o hallazgos de imagen con la excepción de que la hemorragia intraventricular fue descrita en un porcentaje mayor de casos de TCE grave que en el grupo TCE moderado (65.1% vs 41.6%; $p = 0.001$). Para finalizar, el DTI se realizó más tardíamente en el grupo de

pacientes con TCE grave con respecto al grupo TCE moderado (24 ± 12 días vs 18 ± 12 días; $p=0.01$). Además, los hallazgos de la RM convencional demostraron un mayor porcentaje de LAT tipo II (37% vs 18.9%; $p<0.001$) y III (19.7% vs 3.3%; $p=0.001$) en el grupo de TCE grave con respecto al grupo de TCE moderado.

Las diferencias en las características demográficas, clínicas y radiológicas entre los grupos de pacientes están resumidas en la siguiente tabla.

Variable		TCE sin DTI (n= 525)	TCE con DTI (n=217)	Subgrupo TCE moderado con DTI (n=90)	Subgrupo TCE grave con DTI (n=127)
Edad		50 (SD 21.2)	38 (SD 14) † (<0.001)	40 (SD 14)	37 (SD 14)
Sexo	Hombre	390 (74.3%)	172 (79.3%)	76 (84.4%)	96 (75.6%)
	Mujer	135 (25.7%)	45 (20.7%)	14 (15.6%)	31 (24.4%)
Mecanismo	Tráfico	70 (13.3%)	46 (21.2%) † (0.03)	15 (16.7%)	31 (24.4%) *
	Atropello	109 (20.8%)	39 (18%)	13 (14.4%)	26 (20.5%)
	Bicicleta	13 (2.5%)	14 (6.5%) † (0.001)	7 (7.8%)	7 (5.5%)
	Motocicleta	45 (8.6%)	33 (15.2%) † (0.004)	10 (11.1%)	23 (18.1%)
	Caída desde la propia altura del paciente	126 (24%)	25 (11.5%) † (<0.001)	14 (15.6%)	11 (8.7%)
	Precipitación	112 (21.3%)	42 (19.4%)	22 (24.4%)	20 (15.7%)
	Impacto directo	50 (9.5%)	18 (8.3%)	9 (10%)	9 (7.1%)
Pérdida de consciencia		ND	152 (70%)	31 (34.4%)	121 (95.3%) *
Motor	≤ 4	279 (53.2%)	122 (56.2%)	13 (14.4%)	109 (85.8%) *
	>4	246 (46.8%)	95 (43.8%)	77 (85.6%)	18 (14.2%) *
Reactividad pupilar	Ambas pupilas reactivas	353 (67.3%)	187 (86.2%) † (<0.001)	86 (95.6%)	101 (79.5%) *
	Pupila arreactiva	54 (10.3%)	27 (12.4%)	4 (4.4%)	23 (18.1%) *

	unilateral				(<0.001)
	Pupilas arreactivas biilaterales	118 (22.5%)	3 (1.4%) † (<0.001)	0	3 (2.4%)
Hipotensión		181 (34.5%)	49 (22.6%) † (0.003)	12 (13.3%)	37 (29.1%) * (0.001)
Hipoxia		128 (24.4%)	39 (18%)	12 (13.3%)	27 (21.3%) * (0.037)
PIC elevada		63 (12%)	28 (12.9%)	11 (12.3%)	17 (13.4%)
Clasificación TC Marshall	I	6 (1.1%)	3 (1.4%)	2 (2.2%)	1 (0.8%)
	II	249 (47.4%)	155 (71.4%) † (<0.001)	66 (73.3%)	89 (70.1%)
	III	65 (12.1%)	6 (2.8%) † (<0.001)	0	6 (4.7%)
	IV	23 (4.4%)	2 (0.9%) † (0.02)	0	2 (1.6%)
	V & VI	182 (34.6%)	51 (23.5%) † (0.004)	22 (24.5%)	29 (22.9%)
Hemorragia intraventricular		257 (49%)	119 (54.8%)	37 (41.6%)	82 (65.1%) * (0.001)
Probabilidades obtenidas del modelo IMPACT <i>Extended</i>	Mortalidad	44% (SD 27)	26% (SD 16) † (<0.001)	21% (SD 11)	30 % (SD 18) * (<0.001)
	Pronóstico desfavorable	60% (SD 25)	44% (SD 20) † (<0.001)	38% (SD 17)	48% (SD 20) * (<0.001)
Probabilidades obtenidas del modelo "CRASH refitted" CT	Mortalidad	64% (SD 28)	43 % (SD 24) † (<0.001)	40% (SD 23)	46% (SD 25)
	Pronóstico desfavorable	83% (SD 23)	70% (SD 24) † (<0.001)	68% (SD 27)	72% (SD 22)
Craniectomía descompresiva		77 (14.3%)	33 (15.2%)	13 (14.4%)	20 (15.7%)
RM convencional	No LAT		54 (24.9%)	35 (38.9%)	19 (15%) * (<0.001)
	LAT tipo I		71 (32.7%)	35 (38.9%)	36 (28.3%)
	LAT tipo II		64 (29.5%)	17 (18.9%)	47 (37%) * (0.004)
	LAT tipo III		28 (12.9%)	3 (3.3%)	25 (19.7%) * (<0.001)
Tiempo entre el TCE y la RM-DTI			21 (SD 13)	18 (SD 12)	24 (SD 12) *

					(0.01)
GOS en el momento de alta hospitalaria	Muerto (1)	253 (48.2%)	3 (1.4%) † (<0.001)	0	3 (2.4%)
	Estado vegetativo (2)	21 (4%)	12 (5.5%)	0	12 (9.4%) * (0.015)
	Discapacidad grave (SD) (3)	151 (28.8%)	128 (59%) † (<0.001)	40 (44.4%)	88 (69.3%) * (<0.001)
	Discapacidad moderada (MD) (4)	72 (13.7%)	51 (23.5%)	32 (35.6%)	19 (15%) * (<0.001)
	Buena recuperación (GR) (5)	28 (5.3%)	23 (10.6%) † (0.04)	18 (20%)	5 (3.9%) * (0.012)
GOSE a los 6 meses del TCE	Muerto (1)	ND	6 (2.8%)	1 (1.1%)	5 (3.9%)
	Estado vegetativo (2)		6 (2.8%)	0	6 (4.7%) * (0.043)
	Discapacidad grave inferior (3)		46 (21.2%)	8 (8.9%)	38 (29.9%) * (<0.001)
	Discapacidad grave superior (4)		42 (19.4%)	17 (18.9%)	25 (19.7%)
	Discapacidad moderada inferior (5)		55 (25.3%)	26 (28.9%)	29 (22.8%)
	Discapacidad moderada superior (6)		31 (14.3%)	14 (15.6%)	17 (13.4%)
	Buena recuperación inferior (7)		19 (8.8%)	16 (17.8%)	3 (2.4%) * (<0.001)
	Buena recuperación superior (8)		12 (5.5%)	8 (8.9%)	4 (3.1%)
GOSE a los 6 meses del TCE	Muerto (1)	271 (51.6%)	10 (4.6%) † (<0.001)	1 (1.1%)	9 (7.1%) * (0.015)
	Estado vegetativo (2)	6 (1.1%)	3 (1.4%)	0	3 (2.4%)
	Discapacidad grave inferior (3)	41 (7.8%)	31 (14.3%) † (0.02)	4 (4.4%)	27 (21.3%) * (0.015)
	Discapacidad grave	23 (4.4%)	27 (12.4%) †	6 (6.7%)	21 (16.5%) *

	superior (4)		(0.023)		(0.03)
	Discapacidad moderada inferior (5)	47 (9%)	41 (18.9%) † (0.007)	20 (22.2%)	21 (16.5%)
	Discapacidad moderada superior (6)	31 (5.9%)	33 (15.2%) † (<0.001)	16 (17.8%)	17 (13.4%)
	Buena recuperación inferior (7)	62 (11.8%)	48 (22.1%) † (<0.001)	27 (30%)	21 (16.5%) * (0.04)
	Buena recuperación superior (8)	44 (8.4%)	24 (11.1%)	16 (17.8%)	8 (6.3%) * (0.025)

Tabla 13. Características demográficas, clínicas, neuroimagen y evolución de los pacientes.

Leyenda: † Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con RM-DTI y el grupo de pacientes sin RM-DTI. *Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con TCE grave y el grupo de pacientes con TCE moderado.

3.3. Fiabilidad del método ROI.

Se determinó la fiabilidad y consistencia de las medidas de FA de los distintos haces de sustancia blanca mediante el cálculo de CCI inter- e intraobservador como se ha explicado en el apartado de métodos. Los valores obtenidos para todos los haces indican una fiabilidad muy elevada según los valores del CCI a continuación detallados:

	RoCC	CuCC	EsCC	BACI	BPCI	CE	FM	Fm
CCI <i>Two-way, random effect measures</i> (Intraobservador)	0.967	0.917	0.969	0.922	0.849	0.725	0.926	0.974
				0.907	0.885	0.717	0.880	0.968
CCI <i>Two-way, mixed effects measures</i> (Interobservador)	0.981	0.984	0.985	0.969	0.942	0.892	0.978	0.992
				0.970	0.960	0.951	0.982	0.992
	FFOI	FLI	Cing	CRA	CRP	CRS	PC	
CCI <i>Two-way, random effect measures</i> (Intraobservador)	0.980	0.884	0.881	0.726	0.835	0.871	0.943	
	0.955	0.913		0.758	0.882	0.767	0.915	
CCI <i>Two-way, mixed</i>	0.987	0.988	0.977	0.910	0.934	0.966	0.981	

<i>effects measures</i> (Interobservador)	0.992	0.987		0.952	0.934	0.924	0.976
--	-------	-------	--	-------	-------	-------	-------

Tabla 14: Valores de los CCI intra- e interobservador para cada haz de sustancia blanca.

3. 4. Características cuantitativas del DTI en la fase subaguda temprana tras el TCE.

3. 4. 1. Pacientes con TCE frente a controles sanos

Encontramos una disminución significativa a través de la prueba U Mann Whitney en la mediana y distribución de los valores de FA medidos en casi todos los haces de SB analizados (con la excepción de la CRS) en los pacientes con TCE frente a lo evidenciado en controles sanos. Esta diferencia se mantuvo significativa si comparamos los valores de sujetos sanos con los de pacientes con TCE moderado y grave por separado.

3. 4. 2. Diferencias entre los subgrupos de gravedad.

Adicionalmente, si comparamos los pacientes con TCE moderado y los pacientes con TCE grave entre sí obtuvimos diferencias significativas en la mediana y distribución de valores de FA en las tres porciones del CC, ambos BPCI, CE, Cing y PC. La mediana y el RIC del valor de FA en cada uno de los haces de SB obtenido en los controles sanos y pacientes con TCE están detallados en la siguiente tabla.

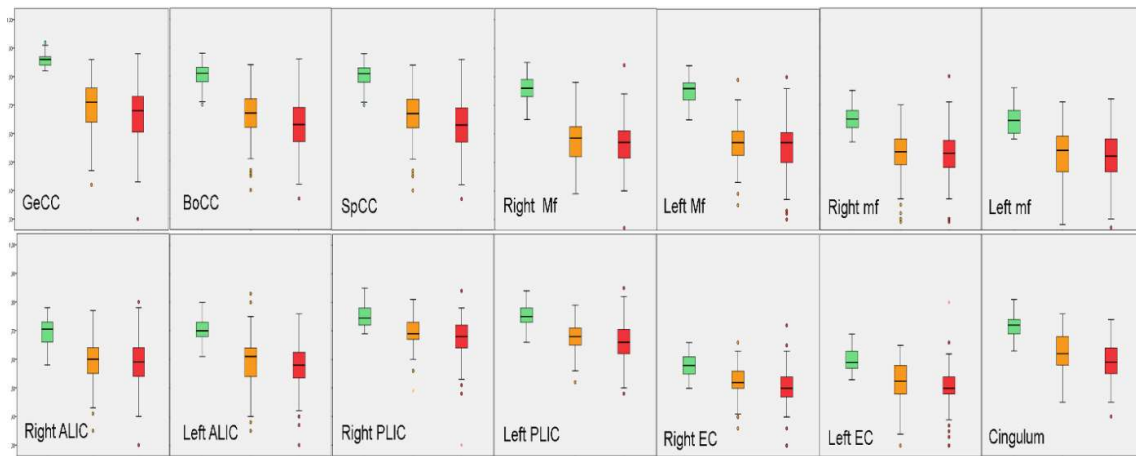
		Controles (n=58)	TCE (n=217)	TCE moderado (n=90)	TCE grave (n=127)
Cuerpo Caloso	Rodilla	0.860 (0.03)	0.685 (0.12) *	0.720 (0.13) **	0.680 (0.13) ***†
	Cuerpo	0.810 (0.05)	0.655 (0.12) *	0.680 (0.11) **	0.630 (0.12) ***†
	Esplenio	0.860 (0.04)	0.770 (0.10) *	0.790 (0.09) **	0.750 (0.10) ***†
Brazo Anterior Cápsula interna	Derecho	0.705 (0.07)	0.600 (0.10) *	0.600 (0.09) **	0.590 (0.10) ***†
	Izquierdo	0.700 (0)	0.590 (0.10) *	0.610 (0.10) **	0.580 (0.08) ***
Brazo Posterior Cápsula interna	Derecho	0.745 (0.05)	0.690 (0.08) *	0.690 (0.06) **	0.680 (0.09) ***†
	Izquierdo	0.750 (0.06)	0.670 (0.08) *	0.680 (0.06) **	0.660 (0.07) ***†
Cápsula externa	Derecha	0.580 (0.06)	0.510 (0.07) *	0.520 (0.07) **	0.500 (0.06) ***†
	Izquierda	0.590 (0.06)	0.520 (0.08) *	0.530 (0.10) **	0.500 (0.10) ***†
Forceps Mayor	Derecho	0.760 (0.06)	0.570 (0.09) *	0.590 (0.11) **	0.570 (0.11) ***
	Izquierdo	0.760 (0.06)	0.570 (0.10) *	0.570 (0.09) **	0.570 (0.10) ***
Forceps Minor	Derecho	0.650 (0.06)	0.530 (0.10) *	0.540 (0.09) **	0.530 (0.12) ***
	Izquierdo	0.645 (0.08)	0.530 (0.12) *	0.540 (0.12) **	0.520 (0.10) ***

Fascículo longitudinal superior	Derecho	0.680 (0)	0.570 (0.10) *	0.580 (0.10) **	0.570 (0.08) ***
	Izquierdo	0.680 (0.05)	0.570 (0.09) *	0.580 (0.09) **	0.570 (0.13) ***
Fascículo Fronto Occipital inferior	Derecho	0.700 (0.04)	0.560 (0.13) *	0.570 (0.13) **	0.550 (0.12) ***
	Izquierdo	0.720 (0.05)	0.560 (0.13) *	0.580 ± (0.16) **	0.540 (0.10) ***
Fascículo Longitudinal Inferior	Derecho	0.700 (0.05)	0.550 (0.10) *	0.550 (0.10) **	0.560 (0.09) ***
	Izquierdo	0.700 (0.05)	0.550 (0.10) *	0.560 (0.10) **	0.540 (0.09) ***
Cíngulo		0.720 (0.05)	0.610 (0.10) *	0.630 (0.10) **	0.590 (0.09) ***†
Corona Radiada Anterior	Derecha	0.565 (0.04)	0.520 (0.7) *	0.520 (0.07) **	0.520 (0.06) ***
	Izquierda	0.580 (0.05)	0.520 (0.7) *	0.530 (0.07) **	0.520 (0.08) ***
Corona Radiada Posterior	Derecha	0.640 (0.06)	0.560 (0.09) *	0.570 (0.09) **	0.550 (0.09) ***
	Izquierda	0.650 (0.05)	0.565 (0.08) *	0.580 (0.08) **	0.560 (0.10) ***
Corona Radiada Superior	Derecha	0.560 (0.03)	0.550 (0.10)	0.560 (0.09)	0.550 (0.09)
	Izquierda	0.570 (0.03)	0.560 (0.08)	0.570 (0.08)	0.560 (0.07)
Pedúnculos Cerebrales	Derecha	0.825 (0)	0.680 (0.10) *	0.700 (0.10) **	0.670 (0.10) ***†
	Izquierda	0.830 (0.05)	0.680 (0.11) *	0.700 (0.11) **	0.660 (0.11) ***†

Tabla 15: La mediana y el rango intercuartílico del valor de FA en cada uno de los haces de sustancia blanca.

Leyenda: * Diferencias estadísticamente significativas entre controles sanos y pacientes con TCE. ** Diferencias estadísticamente significativas entre controles sanos y pacientes con TCE moderado. *** Diferencias estadísticamente significativas entre controles sanos y pacientes con TCE grave. † Diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con TCE moderado y pacientes con TCE grave.

En la siguiente figura se representan los diagramas de caja correspondiente a la distribución de los valores de FA de los distintos haces de SB (con sus nombres en inglés) estudiados en controles sanos (verde), pacientes con TCE moderado (naranja) y TCE grave (rojo).



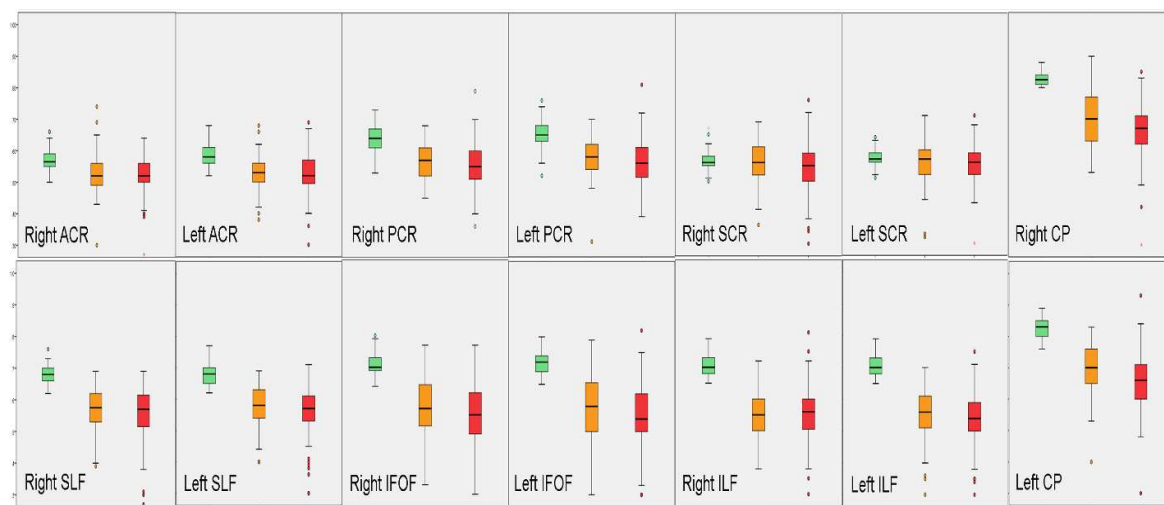


Figura 22. Diagramas de caja con la distribución de los valores de FA para cada uno de los haces de sustancia blanca estudiados y para cada subgrupo de pacientes

3. 4. 3. Asociación entre las características del DTI y variables demográficas, clínicas o radiológicas.

La correlación entre la edad y los valores de FA resultó ser significativa y negativa (a mayor edad, menor valor de FA) en la RoCC, ambos Fm y ambas CRS con unos índices de correlación rho de Spearman entre -0.216 y -0.166. No se detectó asociación entre el género y los valores de FA en los controles sanos o pacientes con TCE. Igualmente, tampoco se encontraron asociaciones entre los valores de FA y el mecanismo del TCE, daño secundario o reactividad pupilar. De acuerdo con la gravedad del TCE, se evidenció una correlación significativa y positiva entre el GCS inicial y los valores de FA de la RoCC, CuCC, BACI izquierda, CE derecha, Cing y ambos PC. El valor de los índices de correlación rho de Spearman tomó valores entre 0.145 y 0.238. Si en lugar de estudiar la asociación con la puntuación global de GCS seleccionamos el componente motor encontramos resultados superponibles. Es importante destacar que se identificó una correlación significativa y negativa entre los valores de FA de casi todos los haces de SB (con la excepción de la CRP) y el registro de PIC elevada con unos índices de correlación rho de Spearman entre -0.149 y -0.257. Los pacientes con hemorragia intraventricular sólo presentaron valores de FA significativamente inferiores en ambos FFOI (rho= -0.177, p= 0.017) y CRS (rho= -0.230, p= 0.01) con respecto a los pacientes que no presentaban hemorragia intraventricular en la TC.

3. 4. 4. DTI y RM convencional.

Si clasificamos a los pacientes con TCE atendiendo a la clasificación tradicional de Gentry en no-LAT y LAT (tipos de I a III) encontramos resultados sorprendentes. Los pacientes con LAT según la RM convencional presentaban valores de FA superiores a los clasificados como no-LAT: se detectaron diferencias significativas en la mediana y distribución de la FA en el CuCC ($p= 0.021$), FM derecho ($p= 0.006$), FFOI derecho ($p= 0.021$), FLI derecho ($p= 0.001$) y CRA derecha ($p= 0.023$). Adicionalmente, si agrupamos a los pacientes sin LAT y LAT tipo I por un lado y a los pacientes con LAT tipo II y III, es decir, si comparamos a los pacientes clasificados por tener o no afectación del cuerpo calloso según los datos de la RM convencional. En este caso, encontramos diferencias significativas en el valor de FA de todas las porciones del CC por separado y en la media global de la FA del CC con valores superiores en el segundo grupo de pacientes (LAT tipo II y III) al contrario de lo que cabría esperar por los datos de la RM convencional. Estos hallazgos refuerzan las evidencias actuales sobre las limitaciones de la RM convencional para determinar la extensión de la LAT. En la siguiente figura se representa mediante diagrama de cajas las diferencias en la distribución de los valores de FA del CC global según los pacientes fueron clasificados por la información obtenida en la RM convencional al respecto de la afectación del CC.

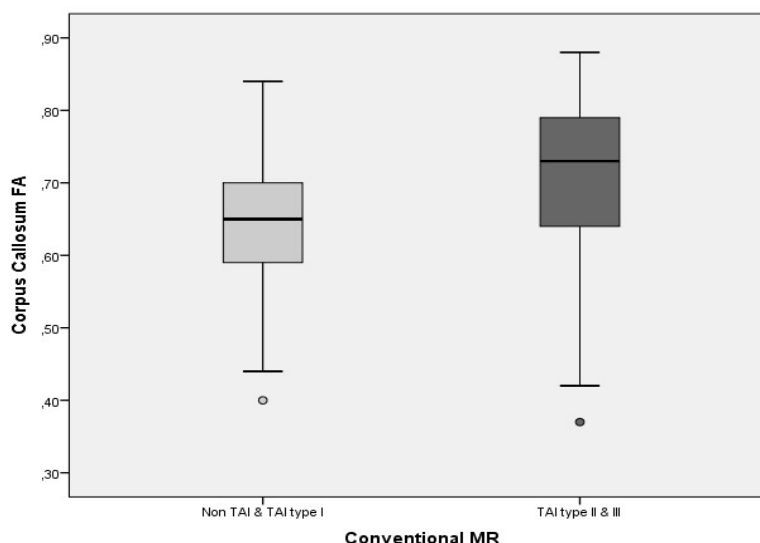


Figura 23. Diagrama de cajas con la distribución de la FA media de todo el Cuerpo calloso en los sujetos sin (izquierda) y con afectación (derecha) según la RM convencional.

3. 4. 5. Relación entre las medidas del DTI en fase subaguda y el pronóstico.

El índice de correlación rho de Spearman demostró que el valor medio de FA de la mayoría de los haces de SB analizados en la fase subaguda precoz presentó una correlación significativa y positiva con el pronóstico de los pacientes. Los índices más altos de asociación con el GOSE medido a los 6 y 12 meses del TCE se correspondieron con la FA del CC (sobre todo en la rodilla y esplenio). Cing y ambos PC. Los índices de correlación están detallados en las siguientes tablas.

	RoCC	CuCC	EsCC	BACI	BPCI	CE	FM	Fm
GOS al alta hospitalaria	0.313 (< 0.001)	0.302 (< 0.001)	0.296 (< 0.001)	0.152 (0.026)	0.225 (0.001)	0.223 (0.001)	0.171 (0.012)	0.179 (0.009)
				0.224 (0.001)	0.201 (0.003)	0.354 (< 0.001)	0.196 (0.004)	0.177 (0.009)
GOSE 6 meses tras TCE	0.312 (< 0.001)	0.199 (0.003)	0.317 (< 0.001)	0.221 (0.001)	0.135 (0.047)	0.194 (0.004)	0.163 (0.017)	0.180 (0.008)
				0.238 (< 0.001)	0.226 (0.001)	0.253 (< 0.001)	0.179 (0.008)	0.220 (0.001)
GOSE 12 meses tras TCE	0.366 (< 0.001)	0.253 (< 0.001)	0.324 (< 0.001)	0.214 (0.002)	0.166 (0.015)	0.267 (< 0.001)	0.218 (0.001)	0.215 (0.002)
				0.208 (0.002)	0.249 (< 0.001)	0.288 (< 0.001)	0.242 (< 0.001)	0.257 (< 0.001)

	FLS	FFOI	FLI	Cing	CRA	CRP	CRS	PC
GOS al alta hospitalaria	0.177 (0.009)	NS	0.195 (0.004)	0.284 (< 0.001)	NS	NS	0.264 (< 0.001)	0.280 (< 0.001)
	0.234 (0.001)	0.180 (0.008)	0.277 (< 0.001)		NS	NS	0.181 (0.008)	0.262 (< 0.001)
GOSE 6 meses tras TCE	0.221 (0.001)	0.237 (< 0.001)	NS	0.202 (0.003)	NS	NS	0.177 (0.009)	0.304 (< 0.001)
	0.265 (< 0.001)	0.256 (< 0.001)	NS		NS	NS	NS	0.304 (< 0.001)
GOSE 12 meses tras TCE	0.246 (< 0.001)	0.209 (0.002)	NS	0.222 (0.001)	NS	NS	NS	0.337 (< 0.001)
	0.297 (< 0.001)	0.247 (< 0.001)	0.155 (0.024)		NS	NS	NS	0.316 (< 0.001)

Tabla 16. Índices de correlación rho de Spearman entre la FA de los distintos haces y la evolución de los pacientes.

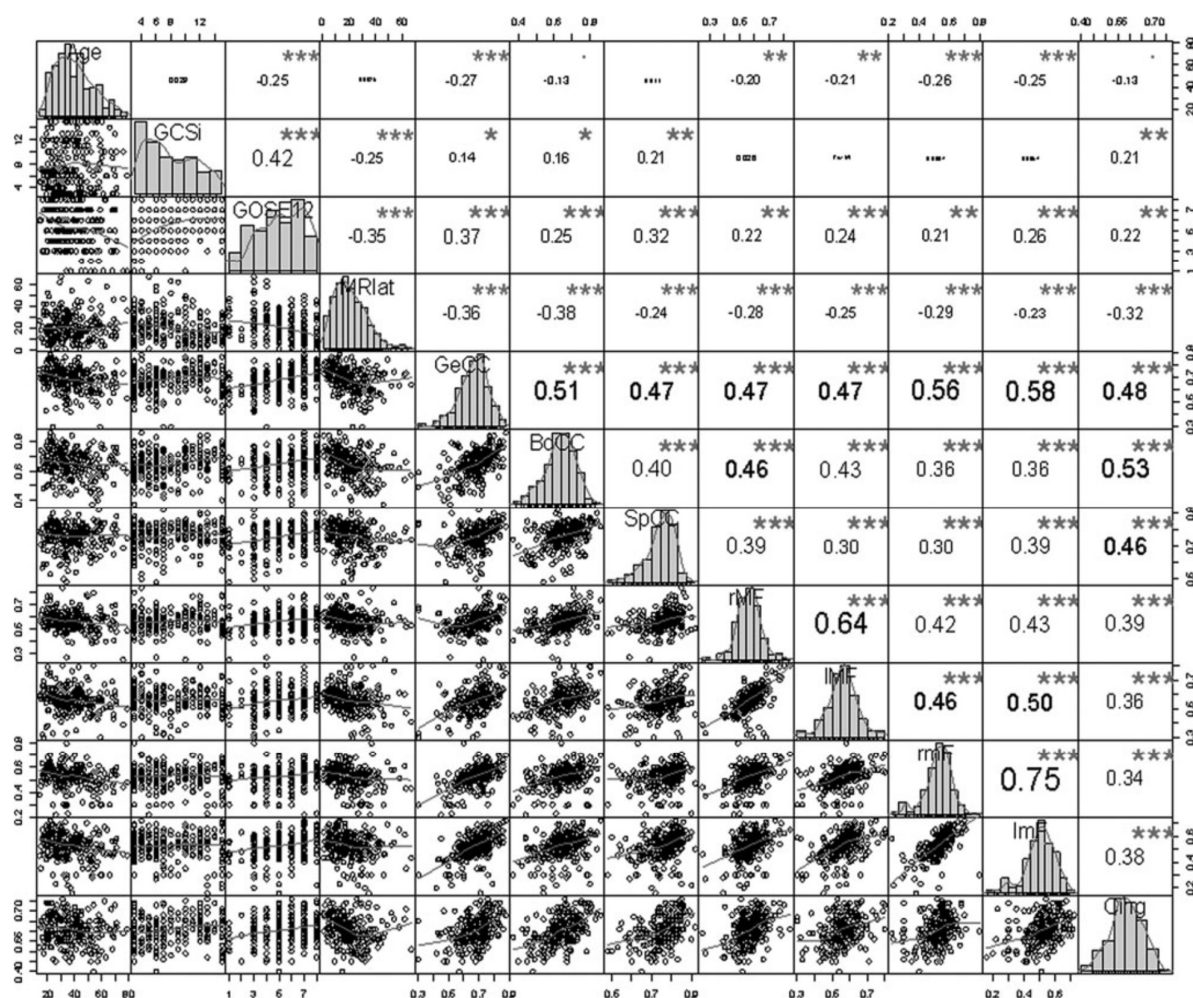


Figura 24. Gráfico ggplot sobre el análisis de correlación entre distintas variables y la evolución a los 12 meses del TCE.

Leyenda: valor p (***p < 0.001, **p < 0.01, *p < 0.05, p < 0.1). Bajo la diagonal se representan las nubes de puntos e histogramas de cada variable.

En la siguiente figura se representan los haces de SB cuyo valor medio de FA medido en la RM-DTI realizada en fase subaguda precoz demostró correlación significativa con la situación del paciente determinada por la escala de GOS/GOSE al alta hospitalaria (Figura A), 6 (Figura B) y 12 meses (Figura C) tras el TCE. Se han representado por colores atendiendo a la magnitud de la asociación según el valor del índice de correlación rho de Spearman: 0.15-0.2 (azul), 0.2-0.3 (amarillo) y 0.3-0.4 (púrpura).

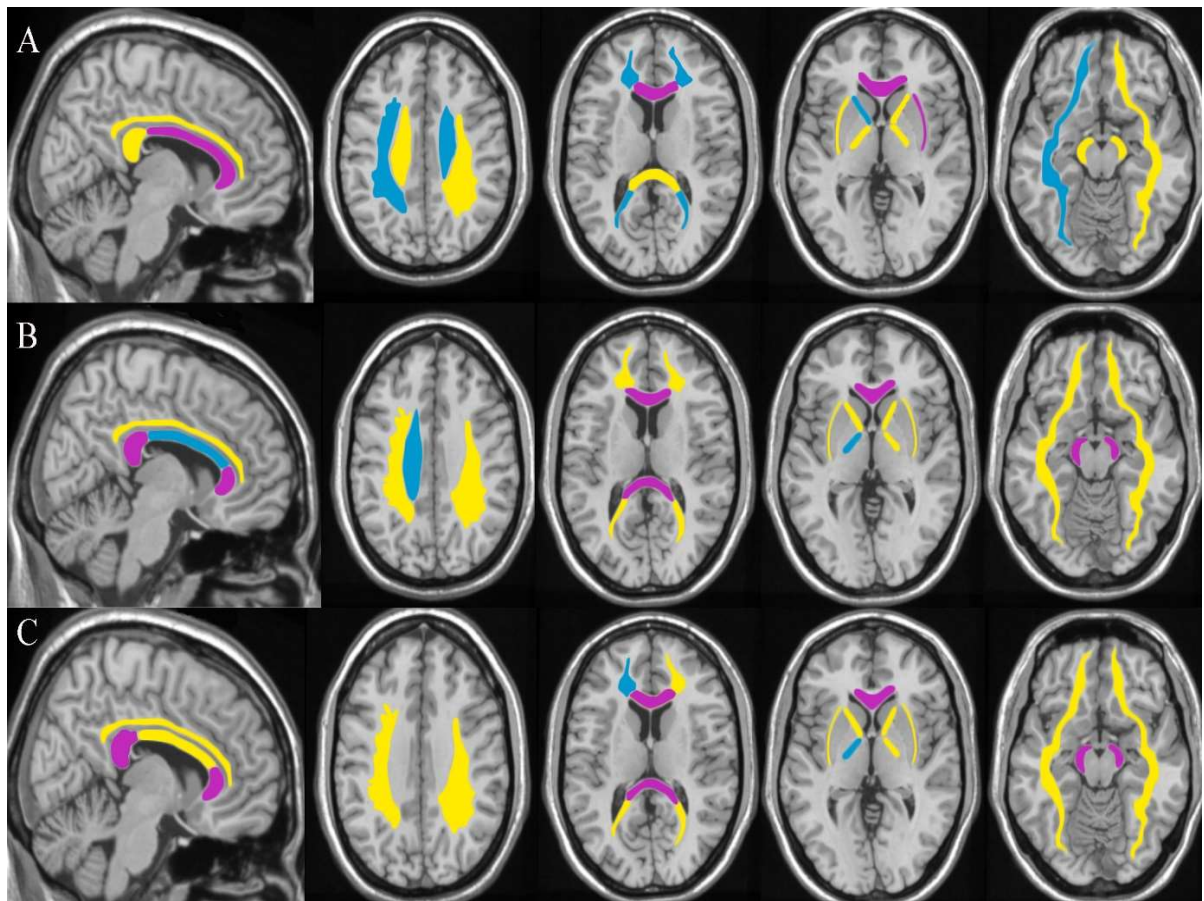


Figura 25. Representación gráfica de los índices de correlación rho de Spearman entre la FA de los distintos haces y la evolución de los pacientes en tres momentos distintos.

También se exploró si la variabilidad en el tiempo en el que se realizó el estudio RM-DTI con respecto al TCE, la edad y el GCS inicial pudo condicionar los resultados obtenidos mediante un análisis gráfico probabilístico. Para ello, se genera una red de asociaciones que crea una gráfica con una estructura arboriforme que indique la mejor representación de la distribución-relación de las variables a nivel de nuestra muestra. La arquitectura de esta red proporciona información sobre las asociaciones bivariantes más relevantes que determinan el comportamiento en conjunto del sistema. En esta representación debemos fijarnos que las variables clínicas (edad, GOSE, GCS, tiempo TCE-DTI) no aparecen en una posición central en el gráfico y su variabilidad sólo se relaciona con la FA

del CC. Además, se evidencia una organización anatómica subyacente (haces interhemisféricos en rojo y fibras asociativas y de proyección en verde).

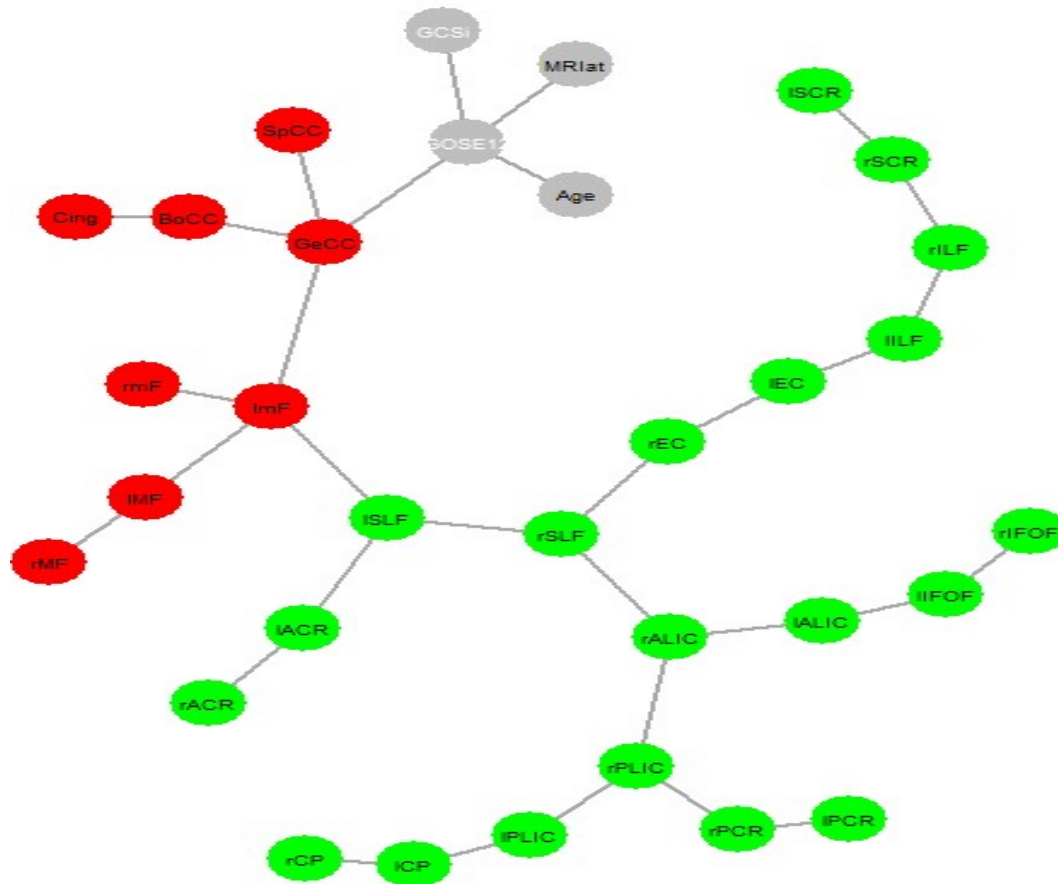


Figura 26. Análisis gráfico probabilístico.

Finalmente, se determinó la capacidad discriminativa de la información proporcionada por el DTI en fase subaguda precoz para identificar a los pacientes con pronóstico desfavorable a los 6 y 12 meses tras el TCE. Para ello, se construyeron las curvas ROC para los haces de SB que habían demostrado los valores más elevados del índice de correlación rho de Spearman. Se obtuvieron valores predictivos buenos con un AUC 0.637-0.692 para el momento del alta hospitalaria, 0.582-0.702 a los 6 meses del TCE y 0.608-0.713 a los 12 meses del TCE. La información detallada sobre los valores de AUC con sus intervalos de confianza aparece en la siguiente tabla.

	Pronóstico desfavorable (GOS 1-3) al alta hospitalaria	Pronóstico desfavorable (GOSE 1-3) a los 6 meses tras el TCE	Pronóstico desfavorable (GOSE 1-3) a los 12 meses tras el TCE
RoCC	0.692 (0.619-0.766) p<0.001	0.702 (0.622-0.781) p<0.001	0.713 (0.632-0.795) p<0.001
CuCC	0.669 (0.593-0.746) p<0.001	0.582 (0.498-0.665) p= 0.069	0.608 (0.519-0.697) p= 0.027
EsCC	0.664 (0.590-0.737) p<0.001	0.653 (0.567-0.738) p 0.001	0.669 (0.574-0.763) p= 0.001
Cíngulo	0.666 (0.588-0.744) p<0.001	0.590 (0.508-0.673) p= 0.044	0.610 (0.523-0.697) p= 0.024
PC derecho	0.656 (0.580-0.732) p<0.001	0.653 (0.575-0.731) p= 0.001	0.649 (0.568-0.730) p= 0.002
PC izquierdo	0.637 (0.559-0.715) p= 0.001	0.657 (0.574-0.741) p<0.001	0.645 (0.554-0.736) p<0.001

Tabla 17. Capacidad discriminativa de pronóstico desfavorable en tres momentos distintos para los principales haces de sustancia blanca estudiados.

También calculamos la capacidad discriminativa de otras variables tradicionalmente consideradas factores pronósticos desfavorables (edad, puntuación componente motor del GCS, arreactividad pupilar, tipo TC de Marshall) pero las AUC obtenidas fueron inferiores a las demostradas por la información del DTI.

ESTUDIO IV: Análisis longitudinal del DTI.

Longitudinal Analysis of Corpus Callosum Diffusion Tensor Imaging Metrics and its Association with Neurological Outcome

Ana M. Castaño-Leon,¹ Marta Cicuendez,¹ Blanca Navarro,¹ Igor Paredes,¹ Pablo M. Munarriz,¹ Santiago Cepeda,¹ Amaya Hilario,² Ana Ramos,² Pedro A. Gomez,¹ and Alfonso Lagares¹

Abstract

Traumatic axonal injury (TAI) is the main cause of cognitive and psychological disfunction after a traumatic brain injury (TBI). Diffusion tensor imaging (DTI) is considered a useful technique for indirect assessment of white matter (WM) integrity after a TBI. Scattered WM alterations and its relationship with patient severity have been discovered in normal appearing conventional magnetic resonance imaging (MRI) studies based on DTI sequences. However, there is a lack of large sample studies on the longitudinal changes of DTI metrics to be used to determine the temporal profile after head injury and its association with patient outcome. We performed a prospective observational study in 118 moderate-to-severe TBI patients. The study included clinical outcome assessment based on the Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE) and serial DTI studies in the early subacute setting (< 60 days) and 6 and 12 months after injury. Fractional anisotropy (FA) and axial and radial diffusivities (AD and RD, respectively) were measured in the three portions of corpus callosum (genu, body, splenium) at each time-point and compared with normalized values from an age-matched control group. Longitudinal FA analysis and its correlation with patient improvement also was done by non-parametric testing and ordinal regression analysis. Our main results indicated that between all the time-points, dynamic changes in DTI metrics in all three portions of corpus callosum were detected, but TBI patients continued to show significantly lower FA and AD values and higher RD values compared with controls. We also have discovered differences in the change of DTI metrics among different time-points in patient subgroups according with their outcome improvement. In conclusion, even without normalization of DTI metrics in the long-term, knowledge of the temporal profile of change in DTI metrics can provide important information about patients' clinical recovery after TBI.

Keywords: axial diffusivity; diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; longitudinal analysis; ordinal regression analysis; outcome measures; radial diffusivity; traumatic brain injury

Introduction

TRAUMATIC BRAIN INJURY (TBI) PREVAILS AS THE FIRST cause of morbidity/mortality of young adults in high-income countries.^{1–3} An immediate direct or indirect impact of the brain against the irregular skull base can cause contusions with disruption of cortical and subcortical regions leading to cognitive dysfunction. In addition, traumatic axonal injury (TAI) also has traditionally been explained as a primary injury associated with sustained acceleration and deceleration forces that can directly shear and disrupt axons causing scattered lesions in white matter (WM).^{4,5} Nevertheless, some studies have revealed that mechanically-induced permeability of the axolemma leads to a cascade of biochemical changes that contribute to a delayed and progressive tissue injury.⁶ Therefore, TAI is considered one of the most im-

portant causes of mortality and disability in TBI patients of all severities, especially in those patients without space-occupying lesions.^{7–9} TAI is thought to be the main contributor to cognitive impairment including attention, processing speed, working memory and, multi-task execution of these patients.^{10–15}

Identification of TAI is a diagnostic challenge due to the limitations of conventional imaging techniques.^{16,17} Diffusion tensor imaging (DTI) is a magnetic resonance imaging (MRI) technique that can indirectly assess microstructural integrity of the brain affected by TBI. The DTI principle is based on the tendency of water in biological tissues to diffuse along a preferential axis or axes (diffusion ellipsoid). This water diffusion property is termed Anisotropy. Water molecules diffusion in regions of the brain with a regular parallel fiber arrangement is restricted due to natural barriers, so water diffusion impediment is larger across rather than

¹Department of Neurosurgery, ²Department of Radiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Complutense University of Madrid, Madrid Spain.

4. ANÁLISIS LONGITUDINAL DEL DTI.

Se seleccionaron a 118 pacientes con TCE moderado o grave que además del estudio RM-DTI inicial tuvieran al menos un estudio de control a los 6 y/o 12 meses tras el TCE. De los 118 pacientes, en 76 pacientes se realizaron los tres estudios de imagen mientras que en 24 pacientes se realizó la RM inicial y en el primer estudio de control a los 6 meses del TCE. En los restantes 18 pacientes se realizó la RM inicial y el tercer estudio de control a los 12 meses del TCE.

4.1. Características de los pacientes con estudios sucesivos DTI.

El grupo de pacientes con RM-DTI sucesivas se caracteriza por tener una edad media de 38 años (rango 14-69 años) y ser hombres el 80.7%. Entre los 118 pacientes, 66 fueron TCE graves y 52 TCE moderados de acuerdo con la escala de GCS. La RM-DTI basal se obtuvo con una mediana de 21 (RIC= 20) días tras el TCE (periodo 1). La primera RM-DTI de control se realizó a los 201 (RIC= 36) días tras el TCE de mediana (periodo 2) y el segundo estudio a los 396 (RIC =61) días de mediana (periodo 3). El resto de características se detallan en la siguiente tabla.

	Variable	TCE con DTI sucesiva (n= 118)	TCE moderado con DTI sucesiva (n= 52)	TCE grave con DTI sucesiva (n= 66)
Edad		38 (SD 13)	42 (SD 13)	35 (SD 13) *
Sexo	Masculino	92 (80. 7%)	41 (83. 7%)	51 (78. 5%)
	Femenino	22 (19. 3%)	8 (16. 3%)	14 (21. 5%)
Mecanismo	Tráfico	20 (17. 5%)	8 (16. 3%)	12 (18. 5%)
	Atropello	19 (16. 7%)	7 (14. 3%)	12 (18. 5%)
	Bicicleta	10 (8. 8%)	4 (8. 2%)	6 (9. 2%)
	Motocicleta	19 (16. 7%)	6 (12. 2%)	13 (20%)
	Caída de la propia altura del paciente	15 (13. 2%)	10 (20. 4%)	5 (7. 7%) *
	Precipitación	22 (19. 3%)	11 (22. 4%)	11 (16. 9%)
	Impacto directo	9 (7. 9%)	3 (6. 1%)	6 (9. 2%)
Pérdida de consciencia		76 (66. 7%)	15 (30. 6%)	61 (93. 8%) *
Respuesta motora inicial	≤4	63 (55. 3%)	8 (16. 3%)	55 (84. 6%) *
	>4	51 (44. 7%)	41 (83. 7%)	10 (15. 4%)

Del GCS				
Reactividad pupilar	Ambas reactivas	99 (86. 8%)	47 (95. 9%)	52 (80%) *
	Arreactividad unilateral	12 (10. 5%)	2 (4. 1%)	10 (15. 4%) *
	Arreactividad bilateral	3 (2. 6%)	0	3 (4. 6%)
Hipotensión		24 (21. 1%)	7 (14. 3%)	17 (26. 2%)
Hipoxia		21 (18. 4%)	8 (16. 3%)	13 (20%)
PIC elevada		19 (26. 7%)	8 (16. 3%)	11 (16. 9%)
TC Clasificación Marshal	I	0	0	0
	II	85 (74. 6%)	36 (73. 5%)	49 (75. 4%)
	III	2 (1. 8%)	0	2 (3. 1%)
	IV	1 (0. 9%)	0	1 (1. 5%)
	V & VI	26 (22. 8%)	13 (26. 6%)	13 (20%)
Hemorragia Intraventricular		65 (57%)	26 (53. 1%)	39 (60%)
Probabilidades obtenidas del modelo IMPACT <i>Extended</i>	Mortalidad	24.7% (SD 14.6)	22.1% (SD 9.4)	26.7% (SD 17.4)
	Pronóstico desfavorable	42.6% (SD 18.7)	39.7% (SD 16)	44.8% (SD 20.3)
Probabilidades obtenidas del modelo "CRASH refitted" CT	Mortalidad	44.7% (SD 23.6)	46.3% (SD 21.1)	43.5% (SD 25.4)
	Pronóstico desfavorable	71.8% (SD 23.9)	75.4% (SD 24.6)	69.1% (SD 23.1)
Craniectomía descompresiva		15 (13.2)	7 (14. 3%)	8 812. 3%)
RM1 convencional	No LAT	28 (24. 6%)	19 (38. 8%)	9 (13. 8%) *
	LAT tipo I	34 (29. 8%)	15 (30. 6%)	19 (29. 2%)
	LAT tipo II	41 (36%)	16 (26. 5%)	28 (43.2%)
	LAT tipo III	11 (9. 6%)	2 (4. 1%)	9 (13. 8%)
Tiempo entre TCE y la realización de la RM-DTI (días)	RM 1	21 (RIC= 20)	16 (RIC= 18)	25 (RIC= 17) *
	RM 2	201 (RIC= 36)	201 (RIC= 44)	200 (RIC= 28)
	RM 3	396 (RIC= 61)	396 (RIC= 49)	398 (RIC=69)
GOS en el momento de alta hospitalaria	Muerto (1)	0	0	0
	Estado vegetativo (2)	3 (2. 6%)	0	3 (4. 6%)
	Discapacidad grave (SD) (3)	71 (19. 3%)	23 (46. 9%)	48 (73. 8%) *

	Discapacidad moderada (MD) (4)	26 (22. 8%)	14 (28. 5%)	12 (18. 5%)
	Buena recuperación (GR) (5)	14 (12. 3%)	12 (24. 5%)	2 (3. 1%) *
GOSE a los 6 meses del TCE	Muerto (1)	0	0	0
	Estado vegetativo (2)	2 (1. 8%)	0	2 (3. 1%)
	Discapacidad grave inferior (3)	22 (19. 3%)	4 (8. 2%)	18 (27. 7%) *
	Discapacidad grave superior (4)	20 (17. 5%)	8 (16. 3%)	12 (18. 5%)
	Discapacidad moderada inferior (5)	23 (20. 2%)	9 (18. 4%)	14 (21. 5%)
	Discapacidad moderada superior (6)	26 (22. 8%)	11 (22. 4%)	15 (23. 1%)
	Buena recuperación inferior (7)	11 (9. 6%)	10 (20. 4%)	1 (1. 5%) *
	Buena recuperación superior (8)	10 (8. 8%)	7 (14. 3%)	3 (4. 6%)
GOSE a los 6 meses del TCE	Muerto (1)	1 (0. 9%)	0	1 (1. 5%)
	Estado vegetativo (2)	1 (0. 9%)	0	1 (1. 5%)
	Discapacidad grave inferior (3)	12 (10. 5%)	2 (4. 1%)	10 (15. 4%) *
	Discapacidad grave superior (4)	12 (10. 5%)	2 (4. 1%)	10 (15. 4%) *
	Discapacidad moderada inferior (5)	23 (20. 2%)	10 (20. 4%)	13 (20%)
	Discapacidad moderada superior (6)	23 (20. 2%)	8 (16. 3%)	15 (23. 1%)

	Buena recuperación inferior (7)	28 (24. 6%)	17 (34. 7%)	11 (16. 9%) *
	Buena recuperación superior (8)	14 (12. 3%)	10 (20. 4%)	4 (6. 2%) *

Tabla 18. Características demográficas, clínicas, neuroimagen y evolución de los pacientes.

Leyenda: *Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con TCE grave y el grupo de pacientes con TCE moderado.

4. 2. Diferencias en las características demográficas, clínicas y radiológicas entre los subgrupos de pacientes.

De forma similar a lo realizado para el trabajo 3 con la población global de pacientes con RM-DTI inicial, hemos comparado los dos subgrupos de pacientes con RM-DTI sucesivas en función de la gravedad del TCE. Se descubrieron diferencias significativas en la edad media, presentando el subgrupo de TCE moderado una edad media superior (42 años) que el subgrupo de TCE grave (35 años) ($p= 0.004$). En relación al mecanismo del TCE, sólo encontramos diferencias significativas en la frecuencia de caídas desde la propia altura del paciente que fue superior en el subgrupo TCE moderado (20.4%) que en el subgrupo de TCE grave (7.7%) ($p= 0.04$). La arreactividad pupilar unilateral fue registrada más frecuentemente en el subgrupo de TCE grave (15.4% vs 4.1%, $p= 0.047$). No se detectaron diferencias significativas en el sexo, incidencia de daño secundario, HIC o hallazgos de la TC.

El primer estudio RM-DTI se realizó significativamente más tarde en el subgrupo de TCE grave (Md= 25, RIC=17 días) que en el subgrupo de TCE moderado (Md= 16, RIC= 18 días) ($p= 0.02$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre el TCE y las RM-DTI de control del periodo 2 y 3 entre los subgrupos de pacientes. La RM convencional demostró que el subgrupo de pacientes con TCE moderado presentaron con más frecuencia ausencia de LAT (38.8%) con respecto al subgrupo grave (13.8%) ($p= 0.002$). Aunque no se evidenciaron diferencias en las probabilidades de mortalidad y pronóstico desfavorable predichas por los modelos pronósticos de IMPACT y "CRASH refitted", sí observamos diferencias en la situación de los pacientes a lo largo del

seguimiento, especialmente, un mayor porcentaje de pacientes con discapacidad grave (GOS 3 y 4) en el subgrupo de pacientes con TCE grave (15.4% vs 4.1% para ambas categorías).

4.3. Análisis cuantitativo de las características del DTI del Cuerpo calloso en los distintos periodos de tiempo tras el TCE.

4.3.1. Diferencias entre controles sanos y paciente con TCE.

En los pacientes, se evidenciaron valores significativamente inferiores de FA y AD y superiores de RD para las tres porciones del CC durante los tres periodos de tiempo investigados. Estas diferencias mantuvieron la significación estadística si se comparaba el grupo control sano y el grupo TCE moderado o grave por separado.

4.3.2. Diferencias entre los subgrupos de pacientes con TCE.

Únicamente en el segundo periodo de tiempo tras el TCE (6 meses) se detectaron diferencias entre los dos subgrupos de gravedad. Estas diferencias consistían en valores inferiores de la FA de la RoCC ($p=0.04$), CuCC ($p=0.006$) y EsCC ($p=0.04$) en el subgrupo de TCE grave. Cuando se exploraron los valores de AD y RD para intentar explicar las diferencias determinadas en los valores de FA, sólo se detectaron valores significativamente superiores de RD en el CuCC ($p=0.004$) en el subgrupo de TCE grave este periodo de tiempo. No se detectaron diferencias entre el subgrupo de TCE moderado y grave para la distribución y mediana de valores de FA en las distintas porciones del CC en el periodo 3 (12 meses).

En la siguiente tabla se detalla la mediana y RIC de los valores de FA de las tres porciones del CC en los distintos periodos de tiempo tras TCE estudiados. Se señala el resultado de las comparaciones entre grupos control y TCE y entre subgrupos de gravedad según el test U Mann Whitney.

	Controles (n=58)		TCE total		TCE moderado		TCE grave	
Rodilla Cuerpo Calloso	RM1	0.860 (0.03)	RM1	0.670	RM1	0.700	RM1	0.665 (0.11) ***
			(n=217)	(0.12) *	(n=90)	(0.11) **	(n=127)	
			RM2	0.700	RM2	0.730	RM2	0.690 (0.12) ****†
			(n=96)	(0.13) *	(n=42)	(0.16) **	(n=54)	

			RM3 (n=93)	0.750 (0.10) *	RM3 (n=45)	0.760 (0.20) **	RM3 (n=48)	0.750 (0.10) ***
Cuerpo Cuerpo Calloso	RM1	0.810 (0.05)	RM1 (n=217)	0.650 (0.09) *	RM1 (n=90)	0.650 (0.10) **	RM1 (n=127)	0.640 (0.08) ***
			RM2 (n=96)	0.680 (0.10) *	RM2 (n=42)	0.690 (0.11) **	RM2 (n=54)	0.660 (0.09) ****†
			RM3 (n=93)	0.680 (0.10) *	RM3 (n=45)	0.700 (0.09) **	RM3 (n=48)	0.660 (0.11) ***
Esplenio Cuerpo Calloso	RM1	0.860 (0.04)	RM1 (n=217)	0.770 (0.08) *	RM1 (n=90)	0.790 (0.09) **	RM1 (n=127)	0.770 (0.08) ***
			RM2 (n=96)	0.790 (0.07) *	RM2 (n=42)	0.810 (0.08) **	RM2 (n=54)	0.785 (0.07) ****†
			RM3 (n=92)	0.820 (0.10) *	RM3 (n=44)	0.820 (0.10) **	RM3 (n=48)	0.820 (0) ***

Tabla 19. Mediana y rango intercuartílico de los valores de FA de las tres porciones del CC en los distintos periodos de tiempo tras TCE estudiados.

Leyenda: * diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre controles sanos y pacientes con TCE (global). ** diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre controles sanos y pacientes con TCE moderado. *** diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre controles sanos y pacientes con TCE grave. † diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre pacientes con TCE moderado y TCE grave.

En la siguiente tabla se detalla la mediana y RIC de los valores de AD y RD (mm^2/s) de las tres porciones del CC en los distintos periodos de tiempo tras TCE estudiados. También se refleja el resultado de las comparaciones entre grupos control y TCE y entre subgrupos de gravedad según el test U Mann Whitney.

	Controles (n=58)			TCE total			TCE moderado			TCE grave		
RoCC	RM1	AD $\times 10^{-3}$	1.94 (0.11)	RM1 (n=118)	AD $\times 10^{-3}$	1.61 (0.27) *	RM1 (n=52)	AD $\times 10^{-3}$	1.63 (0.25) **	RM1 (n=66)	AD $\times 10^{-3}$	1.58 (0.32) ***
					RD $\times 10^{-3}$	0.474 (0.015) *		RD $\times 10^{-3}$	0.437 (0.016) **		RD $\times 10^{-3}$	0.483 (0.015) ***
				RM2 (n=100)	AD $\times 10^{-3}$	1.73 (0.26) *	RM2 (n=45)	AD $\times 10^{-3}$	1.79 (0.23) **	RM2 (n=55)	AD $\times 10^{-3}$	1.69 (0.25) ***

		RD x10 ⁻³	0.262 (0.06)		RD x10 ⁻³	0.454 (0.015) *		RD x10 ⁻³	0.452 (0.017) **		RD x10 ⁻³	0.464 (0.014) ***
				RM3 (n=94)	AD x10 ⁻³	1.84 (0.29) *	RM3 (n=45)	AD x10 ⁻³	1.85 (0.26) **	RM3 (n=49)	AD x10 ⁻³	1.81 (0.31) ***
					RD x10 ⁻³	0.418 (0.014) *		RD x10 ⁻³	0.394 (0.014) **		RD x10 ⁻³	0.423 (0.016) ***
CuCC	RM1	AD x10 ⁻³	1.9 (0.12)	RM1 (n=118)	AD x10 ⁻³	1.63 (0.26) *	RM1 (n=52)	AD x10 ⁻³	1.65 (0.24) **	RM1 (n=66)	AD x10 ⁻³	1.62 (0.28) ***
					RD x10 ⁻³	0.495 (0.016) *		RD x10 ⁻³	0.504 (0.015) **		RD x10 ⁻³	0.492 (0.022) ***
				RM2 (n=100)	AD x10 ⁻³	1.78 (0.20) *	RM2 (n=45)	AD x10 ⁻³	1.78 (0.23) **	RM2 (n=55)	AD x10 ⁻³	1.78 (0.21) ***
		RD x10 ⁻³	0.317 (0.06)		RD x10 ⁻³	0.495 (0.016) *		RD x10 ⁻³	0.484 (0.017) **		RD x10 ⁻³	0.514 (0.018) ***†
				RM3 (n=94)	AD x10 ⁻³	1.83 (0.20) *	RM3 (n=45)	AD x10 ⁻³	1.82 (0.17) **	RM3 (n=49)	AD x10 ⁻³	1.85 (0.27) ***
					RD x10 ⁻³	0.522 (0.022) *		RD x10 ⁻³	0.522 (0.026) **		RD x10 ⁻³	0.525 (0.019) ***
EsCC	RM1	AD x10 ⁻³	1.86 (0.14)	RM1 (n=118)	AD x10 ⁻³	1.61 (0.31) *	RM1 (n=52)	AD x10 ⁻³	1.62 (0.27) **	RM1 (n=66)	AD x10 ⁻³	1.59 (0.34) ***
					RD x10 ⁻³	0.354 (0.015) *		RD x10 ⁻³	0.351 (0.013) **		RD x10 ⁻³	0.373 (0.016) ***
				RM2 (n=100)	AD x10 ⁻³	1.71 (0.20) *	RM2 (n=45)	AD x10 ⁻³	1.73 (0.19) **	RM2 (n=55)	AD x10 ⁻³	1.68 (0.22) ***

		RD $\times 10^{-3}$	0.240 (0.06)		RD $\times 10^{-3}$	0.349 (0.010) *		RD $\times 10^{-3}$	0.333 (0.010) **		RD $\times 10^{-3}$	0.361 (0.010) ***
				RM3 (n=94)	AD $\times 10^{-3}$	1.75 (0.22) *	RM3 (n=45)	AD $\times 10^{-3}$	1.75 (0.22) **	RM3 (n=49)	AD $\times 10^{-3}$	1.74 (0.24) ***
					RD $\times 10^{-3}$	0.341 (0.012) *		RD $\times 10^{-3}$	0.326 (0.011) **		RD $\times 10^{-3}$	0.351 (0.015) ***

Tabla 20. Mediana y rango intercuartílico de los valores de AD y RD (mm^2/s) de las tres porciones del CC en los distintos periodos de tiempo tras TCE estudiados.

Leyenda: * diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre controles sanos y pacientes con TCE (total). ** diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre controles sanos y pacientes con TCE moderado. *** diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre controles sanos y pacientes con TCE grave. † diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre pacientes con TCE moderado y TCE grave.

La siguiente figura demuestra los diagramas de caja correspondientes a la distribución de valores de FA de las tres porciones del CC (siglas en inglés) y distintos periodos de tiempo en controles sanos, TCE moderado y TCE grave.

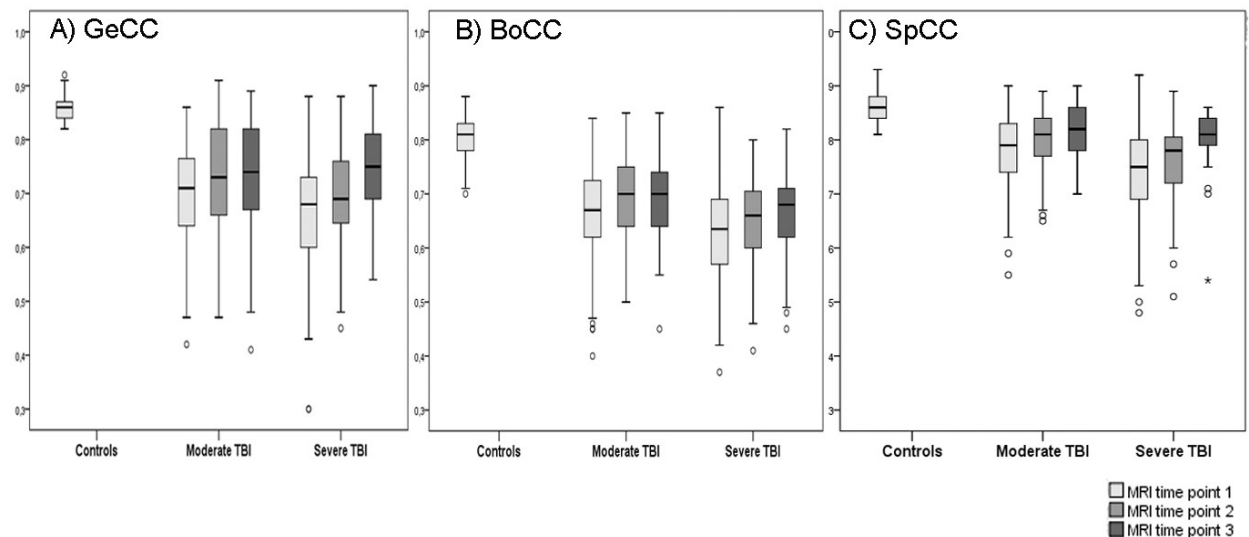


Figura 27. Diagramas de cajas sobre la distribución de los valores de FA de las tres porciones del Cuerpo calloso en cada periodo de tiempo y subtipo de paciente.

4. 3. 3. Relación entre los datos estáticos del DTI y la situación neurológica de los pacientes en la fase subaguda tardía y crónica.

Se investigó si existían diferencias en los valores de FA de las tres porciones del CC medidos en las dos RM-DTI de control entre los pacientes categorizados según su situación neurológica en esos dos periodos de tiempo según la escala GOSE. Nos gustaría recordar que se estableció una categorización arbitraria para el análisis ordinal posterior. Por ello, se agruparon los pacientes en las siguientes categorías: GOSE 1, GOSE 2 & 3, GOSE 4 & 5 y GOSE 6-8. Dado el escaso número de pacientes que fallecieron durante el seguimiento del grupo de TCE con RM-DTI se han eliminado estos casos de las representaciones y tablas para simplificar las mismas. El test H de Kruskal Wallis se ha empleado para determinar si existen diferencias entre las distintas categorías y, cuando resultó significativo, se ha completado el análisis por parejas de categorías mediante el test U de Mann Whitney. Estos son los resultados principales:

- A los 6 meses del TCE: Se evidenciaron diferencias significativas en los valores de FA de las tres porciones del CC (RoCC $p=0.031$, CuCC $p=0.008$, EsCC $p=0.003$) medidos en la RM del periodo 2 entre las categorías del GOSE asignado en este periodo. Del análisis por parejas, hemos obtenido que los valores de FA del CuCC ($p=0.003$) y EsCC ($p=0.017$) son significativamente mayores en los pacientes categorizados como GOSE 6-8 frente a los pacientes categorizados como GOSE 2 & 3 a los 6 meses tras el TCE. Si dirigimos la atención a los valores de AD y RD para explicar las diferencias detectadas en los valores de FA entre los pacientes con situaciones clínicas opuestas, encontramos que los valores de AD fueron significativamente inferiores en el EsCC ($p=0.017$) y significativamente mayores para la RD en la RoCC ($p=0.024$) en el caso de pacientes con peor situación (GOSE 2 & 3). En el caso de la comparación de los casos con peor situación (GOSE 2 & 3) y aquellos con situaciones intermedias (GOSE 4 & 5) sólo se descubrieron diferencias significativas en la distribución, y no en la mediana, de los valores de FA del CuCC ($p=0.023$) y EsCC ($p=0.007$). Sin embargo, sí se detectaron valores (mediana y distribución) significativamente superiores de AD en el EsCC en los pacientes con mejor situación neurológica (GOSE 4 & 5).

Las medianas y RIC de los valores de FA, AD y RD de las tres porciones del CC medidos en el periodo 2 para cada una de las categorías del GOSE establecido a los 6 meses del TCE aparecen detalladas en la siguiente tabla. Se señala la

significación estadística obtenida median el test U de Mann Whitney de la comparación por parejas de categorías.

	GOSE 2-3			GOSE 4-5			GOSE 6-8		
Rodilla Cuerpo calloso	RM2 (n=19)	FA	0.670 (0.16)	RM2 (n=43)	FA	0.710 (0.13)	RM2 (n=38)	FA	0.725 (0.13)
		AD $\times 10^{-3}$	1.68 (0.24)		AD $\times 10^{-3}$	1.78 (0.27)		AD $\times 10^{-3}$	1.78 (0.28)
		RD $\times 10^{-3}$	0.541 (0.024)		RD $\times 10^{-3}$	0.459 (0.016)		RD $\times 10^{-3}$	0.399 (0.012) **
Cuerpo Cuerpo calloso	RM2 (n=19)	FA	0.610 (0.14)	RM2 (n=43)	FA	0.680 (0.10)	RM2 (n=38)	FA	0.695 (0.12) **
		AD $\times 10^{-3}$	1.71 (0.25)		AD $\times 10^{-3}$	1.80 (0.27)		AD $\times 10^{-3}$	1.76 (0.19)
		RD $\times 10^{-3}$	0.559 (0.017)		RD $\times 10^{-3}$	0.490 (0.014)		RD $\times 10^{-3}$	0.476 (0.017)
Esplenio Cuerpo calloso	RM2 (n=19)	FA	0.770 (0.1)	RM2 (n=43)	FA	0.790 (0.07)	RM2 (n=38)	FA	0.800 (0.09) **
		AD $\times 10^{-3}$	1.63 (0.23)		AD $\times 10^{-3}$	1.75 (0.21) *		AD $\times 10^{-3}$	1.71 (0.20) **
		RD $\times 10^{-3}$	0.400 (0.018)		RD $\times 10^{-3}$	0.376 (0.014)		RD $\times 10^{-3}$	0.333 (0.011)

Tabla 21. Medianas y rangos intercuartílicos de los valores de FA, AD y RD de las tres porciones del CC medidos en el periodo 2 para cada una de las categorías del GOSE establecido a los 6 meses del TCE.

Leyenda: * Diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$ en la distribución y mediana de los valores de las variables del DTI entre los pacientes categorizados con GOSE 2 & 3 vs GOSE 4 & 5. ** Diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$ en la distribución y mediana de los valores de las variables del DTI entre los pacientes categorizados con GOSE 2 & 3 vs GOSE 6-8.

- A los 12 meses del TCE: Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en los valores (medianas) de FA de ninguna de las porciones del CC medidas en el periodo 3 entre las distintas categorías del GOSE asignado a los 12 meses. Las medianas y RIC de los valores de FA de las tres porciones del CC medidos en el periodo 3 para cada una de las categorías del GOSE establecido a los 12 meses del TCE aparecen detalladas en la siguiente tabla:

	GOSE 2-3			GOSE 4-5			GOSE 6-8		
Rodilla Cuerpo calloso	RM3 (n=10)	FA	0,745 (0.18)	RM3 (n=27)	FA	0,700 (0.12)	RM3 (n=57)	FA	0,750 (0.13)
		AD $\times 10^{-3}$	1.81 (0.36)		AD $\times 10^{-3}$	1.80 (0.22)		AD $\times 10^{-3}$	1.81 (0.31)
		RD $\times 10^{-3}$	0.446 (0.023)		RD $\times 10^{-3}$	0.430 (0.019)		RD $\times 10^{-3}$	0.413 (0.014)
Cuerpo Cuerpo calloso	RM3 (n=10)	FA	0.665 (0.12)	RM3 (n=27)	FA	0.690 (0.14)	RM3 (n=57)	FA	0.690 (0.08)
		AD $\times 10^{-3}$	1.80 (0.19)		AD $\times 10^{-3}$	1.83 (0.23)		AD $\times 10^{-3}$	1.82 (0.22)
		RD $\times 10^{-3}$	0.566 (0.019)		RD $\times 10^{-3}$	0.516 (0.024)		RD $\times 10^{-3}$	0.513 (0.017)
Esplenio Cuerpo calloso	RM3 (n=10)	FA	0.830 (0.09)	RM3 (n=27)	FA	0.815 (0.05)	RM3 (n=57)	FA	0.820 (0.06)
		AD $\times 10^{-3}$	1.74 (0.25)		AD $\times 10^{-3}$	1.74 (0.22)		AD $\times 10^{-3}$	1.75 (0.25)
		RD $\times 10^{-3}$	0.380 (0.034)		RD $\times 10^{-3}$	0.330 (0.014)		RD $\times 10^{-3}$	0.330 (0.012)

Tabla 22. Las medianas y rangos intercuartílicos de los valores de FA de las tres porciones del CC medidos en el periodo 3 para cada una de las categorías del GOSE establecido a los 12 meses del TCE.

A continuación, se muestra una figura con los diagramas de caja de la distribución de valores de FA de las tres porciones del cuerpo calloso medidas en el periodo 2 (fila superior) y 3 (fila inferior) en las distintas categorías de pacientes según el GOSE asignado a los 6 y 12 meses del TCE respectivamente.

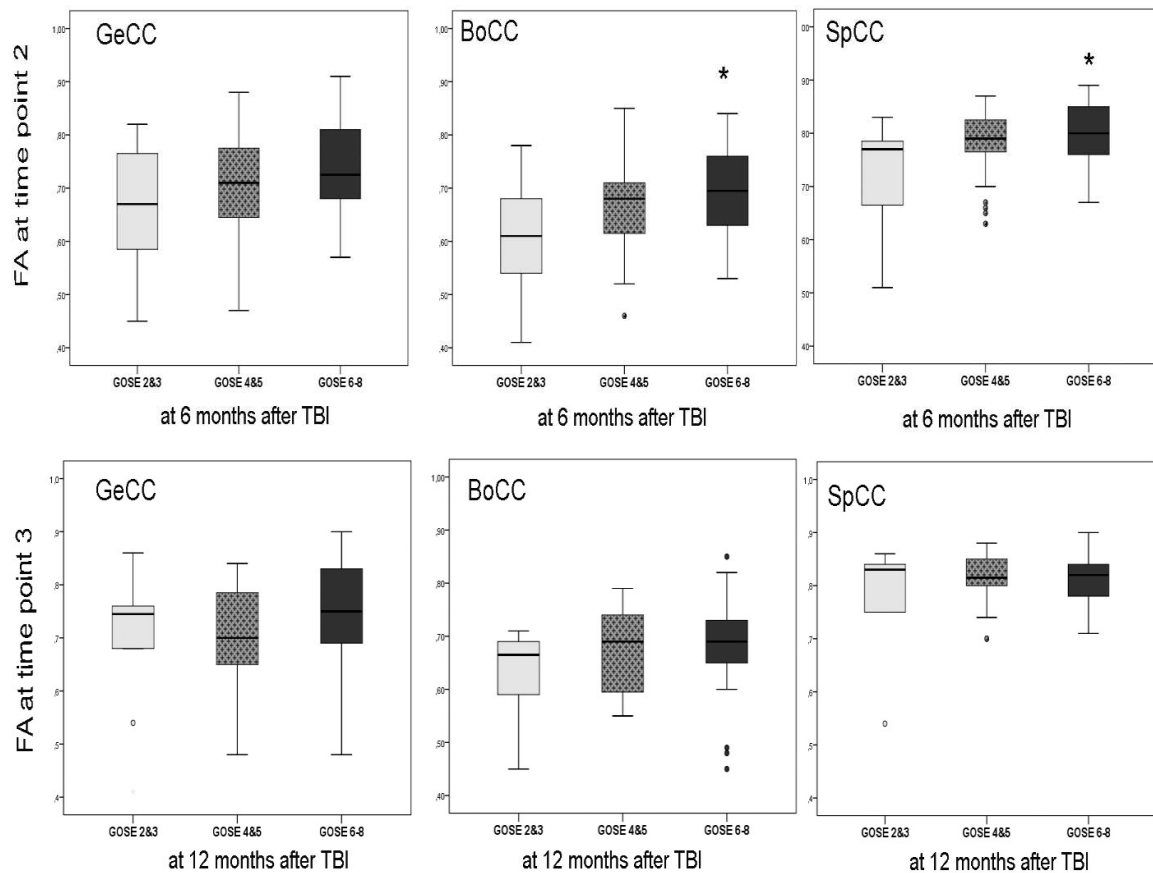


Figura 28. Diagramas de cajas sobre la distribución de los valores de FA de las tres porciones del Cuerpo calloso en el periodo 2 (superior) y 3 (inferior) para cada categoría del GOS.

Leyenda: * Diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$ en la distribución y mediana de los valores de FA entre los pacientes categorizados con GOS 2 & 3 vs GOS 6-8.

4. 3. 4. *Análisis longitudinal de las características del DTI del Cuerpo calloso.*

Se realizó un análisis de muestras pareadas para determinar si existen modificaciones dinámicas significativas de las variables del DTI a lo largo del seguimiento de los pacientes mediante RM sucesivas. Posteriormente se compararon los hallazgos encontrados en cada subgrupo de pacientes según la gravedad del TCE. Cabe destacar que se identificó un incremento significativo del valor de FA en la RoCC y EsCC entre los periodos 1 al 2, 1 al 3 e incluso del 2 al 3. En el caso de CuCC sólo se detectó incremento significativo del valor de FA entre los periodos 1 al 3. Si atendemos al cambio dinámico de los valores de AD y RD.

podemos concluir que el incremento detectado de la FA entre el periodo 1 y 2 se debe principalmente a un incremento significativo del valor mediano de AD en las tres porciones del CC estudiadas. Además de esta recuperación parcial de los valores de AD, en el periodo comprendido entre la primera y tercera RM-DTI se observó un descenso significativo del valor mediano de RD en la RoCC y EsCC. La RoCC parece ser la porción del CC que mostró una modificación mayor de sus valores a lo largo del seguimiento. En cuanto a las modificaciones detectadas entre el periodo 2 y 3 cabe señalar un incremento significativo del valor de AD en el CuCC y EsCC y un descenso significativo del valor de RD en la RoCC.

Si repetimos este análisis por subgrupos de gravedad de TCE, encontramos diferencias discretas en el comportamiento señalado:

-TCE moderado: los valores de FA de las tres porciones del CC experimentaron un incremento entre los periodos 1 al 2 y 1 al 3. Entre los periodos 2 al 3, la RoCC presentó igualmente incremento del valor de la FA mientras que se detectaron descensos del valor de FA en el CuCC y EsCC pero sin alcanzar la significación estadística. La recuperación parcial del valor de FA en las tres porciones del CC detectado a lo largo del tiempo parece estar relacionada principalmente con un incremento significativo del valor de AD.

-TCE grave: los valores de FA de la RoCC mostraron incrementos significativos entre los tres periodos debido a la recuperación parcial del valor de AD, también en los tres periodos, y al descenso del valor de RD, en este caso entre el periodo 1 al 3 y 2 al 3. En el caso del CuCC, sólo detectamos incrementos significativos del valor de FA entre los periodos 1 al 3. Finalmente, para el EsCC se encontraron incrementos significativos del valor de FA entre los periodos 1 al 3 y 2 al 3.

La mediana de la diferencia de FA (RIC entre paréntesis) y porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación, para cada una de las porciones del CC entre los distintos periodos de tiempo se detallan en la siguiente tabla. Se incluye el valor p obtenido de las comparaciones longitudinales por el test T de Wilcoxon y la diferencia detectada entre los subgrupos de gravedad por el test U de Mann Whitney.

	TCE total			TCE moderado			TCE grave		
	Comparación Longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación Longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación Longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p
RoCC	RM1 vs RM2	0.040 (0.1) ↑6.25%	<0.001	RM1 vs RM2	0.040 (0.1) ↑6.38%	.001	RM1 vs RM2	0.025 (0.1) ↑3.8%	0.021
	RM1 vs RM3	0.060 (0.11) ↑9.38%	<0.001	RM1 vs RM3	0.040 (0.12) ↑6.25%	<0.001	RM1 vs RM3	0.075 (0.1) ↑11.4%	<0.001
	RM2 vs RM3	0.020 (0.1) ↑2.13%	0.003	RM2 vs RM3	0 (0.1) 0%	NS	RM2 vs RM3	0.025 (0.1) ↑3.6%	0.001
CuCC	RM1 vs RM2	0.020 (0.10) ↑3.5%	NS	RM1 vs RM2	0.030 (0.09) ↑4.4%	0.006	RM1 vs RM2	0.010*(0.14) ↑1.4%	NS
	RM1 vs RM3	0.040 (0.12) ↑6.25%	0.005	RM1 vs RM3	0.050 (0.11) ↑6.8%	0.047	RM1 vs RM3	0.035 (0.12) ↑5.1%	0.043
	RM2 vs RM3	0.010 (0.11) ↑1.47%	NS	RM2 vs RM3	0 (0.11) 0%	NS	RM2 vs RM3	0.020 (0.1) ↑3.1%	NS
EsCC	RM1 vs RM2	0.030 (0.07) ↑3.57%	<0.001	RM1 vs RM2	0.030 (0.06) ↑3.8%	<0.001	RM1 vs RM2	0.020 (0.07) ↑2.8%	NS
	RM1 vs RM3	0.040 (0.09) ↑5%	<0.001	RM1 vs RM3	0.030 (0.09) ↑3.8%	<0.001	RM1 vs RM3	0.040 (0.09) ↑5.3%	<0.001
	RM2 vs RM3	0.020 (0.06) ↑2.5%	<0.001	RM2 vs RM3	-0.010 (0.05) ↑1.2%	NS	RM2 vs RM3	0.030*(0.06) ↑3.8%	0.002

Tabla 23. Mediana de la diferencia de FA (intervalo intercuartílico entre paréntesis) y porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación, para cada una de las porciones del CC entre los distintos periodos de tiempo.

Leyenda: * diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre subgrupo TCE moderado y grave.

La mediana de la diferencia de AD y RD (RIC entre paréntesis) y porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación, para cada una de las porciones del CC entre los distintos periodos de tiempo se detallan en la siguiente tabla. Se incluye el valor p obtenido de las comparaciones longitudinales por el test T de Wilcoxon y la diferencia detectada entre los subgrupos de gravedad por el test U de Mann Whitney.

	TCE total			TCE moderado			TCE grave		
	Comparación longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p
Rodilla Cuerpo calloso	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.15 (0.3) ↑ 9.24%	<0.001	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.15 (0.28) ↑ 9.15%	<0.001	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.15 (0.35) ↑ 10.49%	<0.001
		RD x10 ⁻³ -0.021 (0.12) ↓ 3.8%	0.356		RD x10 ⁻³ 0.018 (0.12) ↑ 3.2%	0.662		RD x10 ⁻³ -0.034 (0.12) ↓ 6.9%	0.424
	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.19 (0.31) ↑ 12.36%	<0.001	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.18 (0.24) ↑ 10.23%	<0.001	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.20 (0.39) ↑ 12.75%	<0.001
		RD x10 ⁻³ -0.038 (0.13) ↓ 9.57%	0.001		RD x10 ⁻³ -0.017 (0.14) ↓ 4.3%	0.529		RD x10 ⁻³ -0.056 (0.12) ↓ 11.42%	<0.001
	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.010 (0.18) ↑ 0.5%	0.071	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0 (0.12)	0.816	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.027 (0.18) ↑ 1.63%	0.034
		RD x10 ⁻³ -0.032 (0.08) ↓ 6.7%	0.007		RD x10 ⁻³ -0.026 (0.11) ↓ 5.7%	0.294		RD x10 ⁻³ -0.034 (0.07) ↓ 6.8%	0.003
Cuerpo Cuerpo calloso	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.10 (0.29) ↑ 6.25%	<0.001	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.06 (0.23) ↑ 3.45%	0.001	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.15 (0.33) ↑ 9.16%	<0.001
		RD x10 ⁻³ -0.016 (0.13) ↓ 3.37%	0.964		RD x10 ⁻³ -0.032 (0.11) ↓ 6.29%	0.119		RD x10 ⁻³ 0.002 (0.13) ↑ 0.3%	0.215
	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.18 (0.29) ↑ 11.84%	<0.001	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.15 (0.28) ↑ 8.33%	<0.001	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.22 (0.31) ↑ 13.4%	<0.001
		RD x10 ⁻³ -0.004 (0.17) ↓ 0.97%	0.864		RD x10 ⁻³ 0.01 (0.20) ↑ 2.03%	0.407		RD x10 ⁻³ -0.017 (0.13) ↓ 2.3%	0.462
	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.06 (0.25) ↑ 3.47%	0.003	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.05 (0.22) ↑ 2.67%	0.019	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.08 (0.29) ↑ 4.38%	0.066
		RD x10 ⁻³ 0.006 (0.13) ↑ 1.18%	0.089		RD x10 ⁻³ 0.039 (0.15) ↑ 9.4%	0.008		RD x10 ⁻³ -0.014 (0.01) ↓ 2.6% *	0.538
Esplenio Cuerpo calloso	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.12 (0.2) ↑ 7.1%	<0.001	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.09 (0.20) ↑ 5.1%	<0.001	RM1 vs RM2	AD x10 ⁻³ 0.14 (0.15) ↑ 9.36%	<0.001
		RD x10 ⁻³ -0.003 (0.12) ↓ 1.15%	0.532		RD x10 ⁻³ -0.02 (0.1) ↓ 5.9%	0.851		RD x10 ⁻³ 0.005 (0.12) ↑ 1.76%	0.280
	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.12 (0.23) ↑ 7.1%	<0.001	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.09 (0.24) ↑ 5.4%	0.006	RM1 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.14 (0.22) ↑ 9.2% *	<0.001
		RD x10 ⁻³ -0.029 (0.08) ↓ 9.03%	0.029		RD x10 ⁻³ -0.029 (0.08) ↓ 9.03%	0.048		RD x10 ⁻³ -0.029 (0.1) ↓ 8.8%	0.238
	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.02 (0.15) ↑ 1.32%	0.028	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.03 (0.14) ↑ 1.61%	0.166	RM2 vs RM3	AD x10 ⁻³ 0.010 (0.20) ↑ 0.7%	0.077
		RD x10 ⁻³ -0.02 (0.1) ↓ 5.51%	0.294		RD x10 ⁻³ -0.012 (0.08) ↓ 4.3%	0.234		RD x10 ⁻³ -0.035 (0.14) ↓ 9.1%	0.925

Tabla 24. Mediana de la diferencia de AD y RD (intervalo intercuartílico entre paréntesis) y porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación, para cada una de las porciones del CC entre los distintos periodos.

Leyenda: * diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ entre subgrupo TCE moderado y grave.

Además, hemos querido facilitar la comprensión de los hallazgos detectados en el total de pacientes mediante una representación gráfica en la que las modificaciones de las distintas variables del DTI se representan sobre la porción del CC correspondiente mediante un código de colores. Los colores de tonos cálidos indican los incrementos del valor y los colores fríos representan descensos del valor del parámetro del DTI. En la esquina inferior derecha se incluye una leyenda sobre la significación estadística del test T de Wilcoxon.

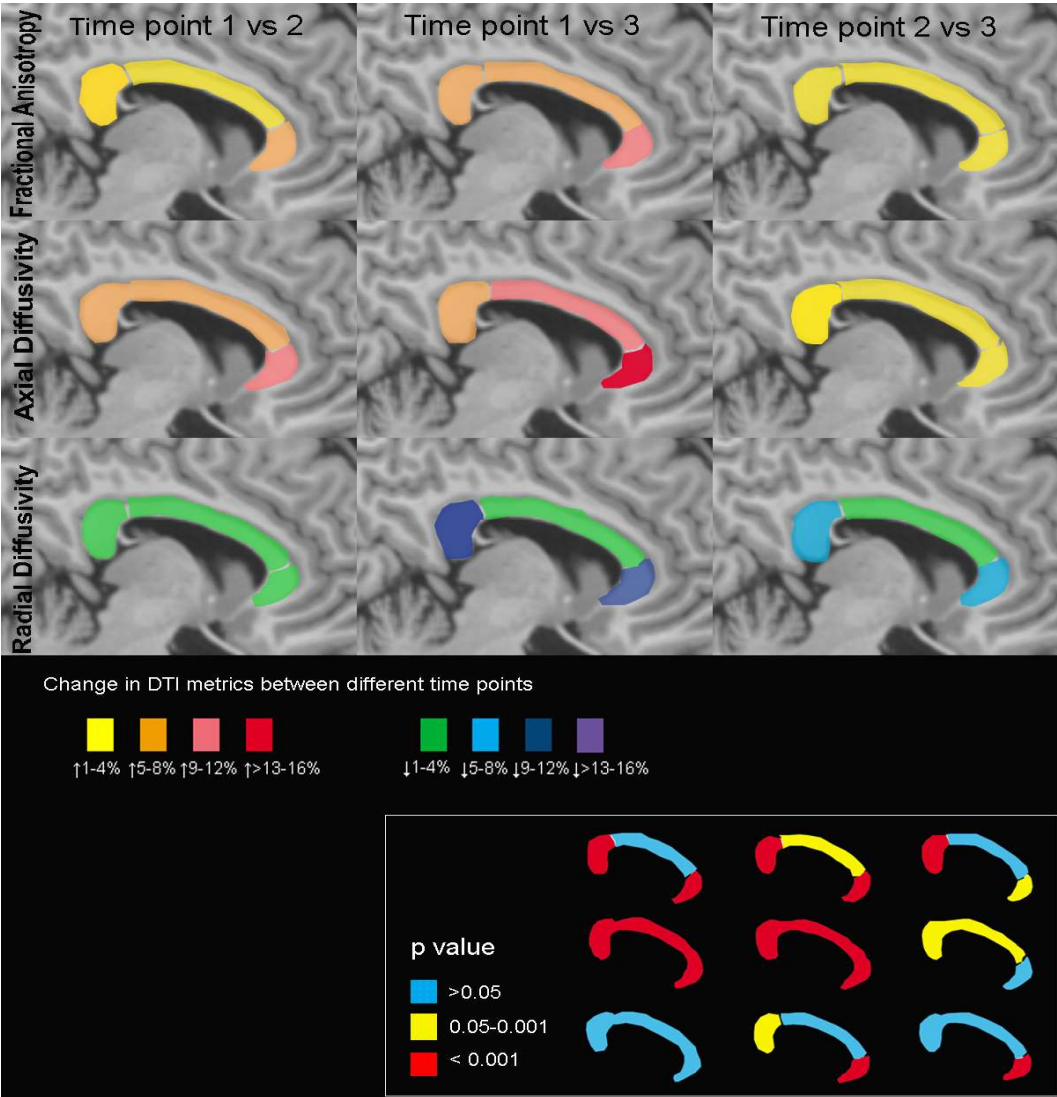


Figura 29. Representación gráfica de las modificaciones longitudinales de los parámetros del DTI del Cuerpo calloso.

4. 3. 5. Asociación entre los cambios dinámicos de las características del DTI en el Cuerpo calloso y la situación neurológica de los pacientes.

Inicialmente se estudió si existen diferencias en los cambios dinámicos observados en las variables del DTI de las distintas porciones del CC entre los subgrupos de pacientes según la categoría del GOSE mediante el test de Kruskal Wallis. Si las diferencias entre categorías resultaron significativas se identificó mediante el test U de Mann Whitney entre qué parejas de categorías de produjo la diferencia. Lógicamente, analizamos las diferencias evidenciadas en las características del DTI entre el periodo 1 y 2 para las categorías del GOSE a los 6 meses del TCE por un lado y las diferencias evidenciadas en las características del DTI entre el periodo 1 al 3 y 2 al 3 para las categorías del GOSE a los 12 meses del TCE por otro lado.

Así, en el primer periodo de tiempo (entre el primer y segundo estudio DTI), se detectaron diferencias significativas en la distribución de los valores del cambio de FA entre las categorías del GOSE para el CuCC ($p= 0.012$) y el EsCC ($p= 0.040$). Concretamente, hemos encontrado diferencias significativas en la mediana de cambio de los valores de FA del CuCC ($p= 0.028$) y EsCC ($p= 0.031$) cuando comparamos los pacientes con GOSE 2 & 3 y los pacientes con GOSE 6-8 a los 6 meses del TCE. Consecuentemente, los pacientes con peor situación neurológica mostraron una reducción progresiva del valor de FA mientras que los pacientes con la situación más favorable presentaron recuperación parcial (incremento) del valor de FA. Teniendo en cuenta el comportamiento de los valores de AD y RD en este tramo de seguimiento, podemos explicar las diferencias en la evolución de FA entre las categorías extremas de pacientes. La recuperación parcial de la FA en los pacientes con evolución favorable se debe a la significativa reducción de los valores de RD detectada en las tres porciones del CC. Al contrario, los pacientes con peor evolución presentaron incrementos progresivos del valor de RD a pesar de que también asociaron incrementos significativos de la AD.

El cambio longitudinal de las variables del DTI en las diferentes porciones del CC entre el periodo 1 y 2 para cada categoría del GOSE a los 6 meses del TCE se expresan en la siguiente tabla en forma de mediana de diferencia con su RIC entre paréntesis y el porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación. Se incluye el valor p obtenido de las comparaciones longitudinales por el test T de Wilcoxon y la diferencia detectada entre las parejas de categorías del GOSE por el test U de Mann Whitney.

	GOSE 2-3			GOSE 4-5			GOSE 6-8		
	Comparación Longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación Longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación Longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p
Rodilla Cuerpo calloso	RM1 vs RM2	FA 0.020 (0.29) ↑3.03%	0.446	RM1 vs RM2	FA 0.020 (0.35) ↑3.07%	0.003	RM1 vs RM2	FA 0.035 (0.31) ↑5.9%	0.004
	AD x10 ⁻³	0.14 (0.29) ↑7.6%	0.004	AD x10 ⁻³	0.14 (0.39) ↑9.2%	<0.001	AD x10 ⁻³	0.15 (0.21) ↑8.6%	<0.001
	RD x10 ⁻³	0.047 (0.13) ↑8.3%	0.191	RD x10 ⁻³	-0.024 (0.12) ↓5%	0.446	RD x10 ⁻³	-0.04 (0.12) ↓9%	0.080
Cuerpo Cuerpo calloso	RM1 vs RM2	FA -0.070 (0.3) ↓8.97%	0.099	RM1 vs RM2	FA 0.030 (0.29) ↑4.2%	0.011	RM1 vs RM2	FA 0.025 (0.38) ↑3.75%	0.011
	AD x10 ⁻³	0.20 (0.28) ↑14.3%	0.018	AD x10 ⁻³	0.11 (0.34) ↑6.5%	<0.001	AD x10 ⁻³	0.04 (0.24) ↑2.3%	0.008
	RD x10 ⁻³	0.05 (0.14) ↑11.9%	0.107	RD x10 ⁻³	0.017 (0.11) ↑3.8%	0.446	RD x10 ⁻³	-0.018 (0.11) ↓4.9%	0.139
Esplenio Cuerpo calloso	RM1 vs RM2	FA -0.020 (0.21) ↓2.4%	0.527	RM1 vs RM2	FA 0.030 (0.33) ↑3.7%	<0.001	RM1 vs RM2	FA 0.020 (0.19) ↑2.62%	0.014
	AD x10 ⁻³	0.16 (0.26) ↑11%	0.008	AD x10 ⁻³	0.15 (0.28) ↑9.1%	<0.001	AD x10 ⁻³	0.11 (0.21) ↑6.8%	0.002
	RD x10 ⁻³	0.058 (0.15) ↑14.3%	0.108	RD x10 ⁻³	0.009 (0.08) ↑3.2%	0.123	RD x10 ⁻³	-0.02 (0.12) ↓5.9%	0.151

Tabla 25. Mediana de diferencia de FA, AD y RD con su rango intercuartílico entre paréntesis y el porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación para cada categoría del GOSE a los 6 meses del TCE.

Leyenda: + Diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ en los valores de la diferencia de las características del DTI entre los pacientes con GOSE 2 & 3 frente a los pacientes con GOSE 4 & 5.

*Diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ en los valores de la diferencia de las características del DTI entre los pacientes con GOSE 2 & 3 frente a los pacientes con GOSE 6-8.

En el siguiente gráfico se muestran los diagramas de cajas del porcentaje de cambio del valor de FA en las tres porciones del CC entre el periodo 1 al 2 para cada una de las 4 categorías del GOSE asignado a los 6 meses del TCE.

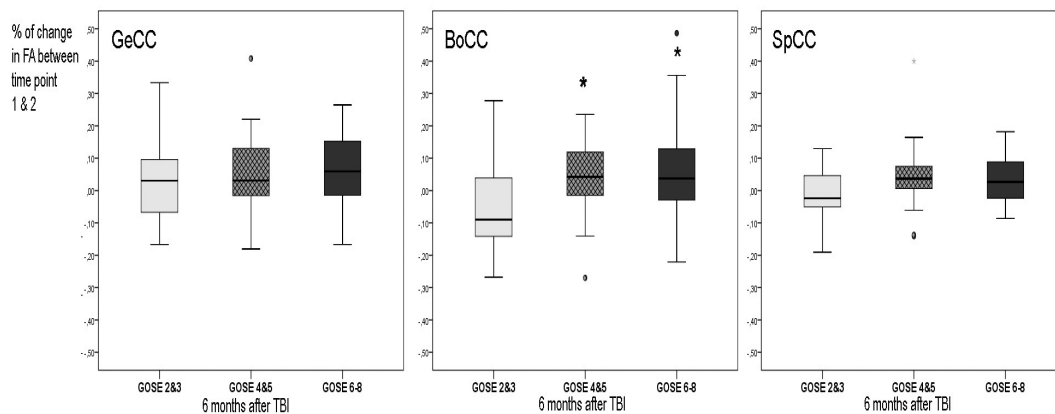


Figura 30. Diagramas de cajas del porcentaje de cambio del valor de FA de las porciones del CC entre el periodo 1 al 2 para cada una de las 4 categorías del GOSE a los 6 meses del TCE.

Adicionalmente, hemos querido de nuevo facilitar la comprensión de los resultados mediante una representación gráfica que sigue las mismas normas detalladas para la figura 29.

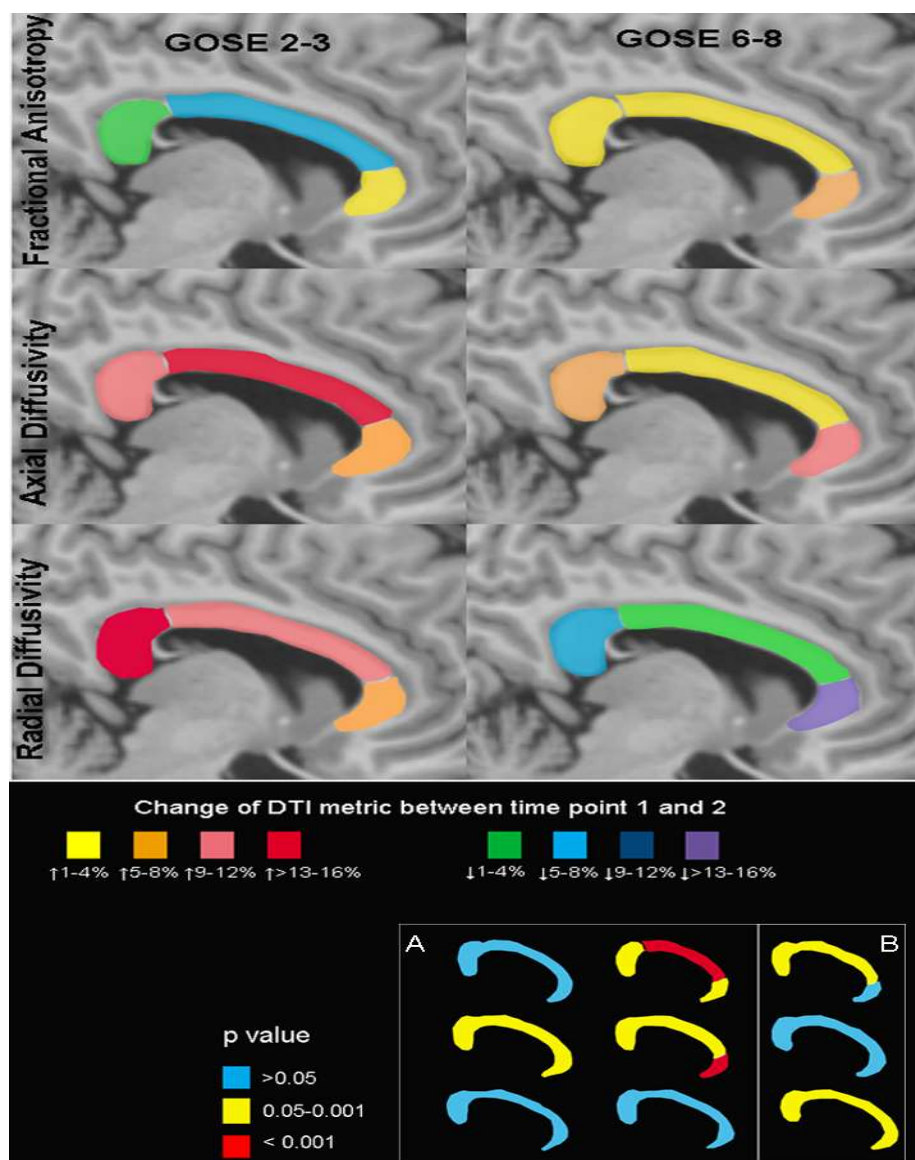


Figura 31. Representación gráfica de las modificaciones longitudinales de los parámetros del DTI del Cuerpo calloso para las categorías extremas del GOSE a los 6 meses.

Al respecto del periodo de seguimiento de mayor duración, entre la primera y tercera RM-DTI, también hemos detectado diferencias significativas en la distribución del cambio de FA en las mismas porciones del cuerpo calloso (CuCC, $p=0.04$ y EsCC, $p=0.05$) entre las 4 categorías del GOSE asignado a los 12 meses del TCE mediante la prueba de Kruskal Wallis. Además, el comportamiento de las variables del DTI para el CuCC es superponible a lo descrito para el primer periodo

de seguimiento. Así, hemos documentado que los pacientes con mejor situación neurológica (GOSE 6-8) a los 12 meses del TCE presentaron incrementos significativos de la FA del CuCC debido a una recuperación parcial del valor de AD y disminución del valor de RD. Al contrario, los pacientes con evolución desfavorable (GOSE 2&3), aunque también demostraron recuperación parcial del valor de AD persistió la disminución del valor de FA debido al incremento progresivo del valor de RD en este periodo de tiempo.

Sin embargo, la tendencia de las características del DTI del EsCC en este periodo de tiempo se alejó del comportamiento descrito para el periodo 1 al 2. En concreto, los pacientes con peor situación neurológica mostraron incrementos de FA y AD mayores que los pacientes con mejor situación. No obstante, el cambio de los valores de RD del EsCC en este periodo de tiempo continúa siendo un buen diferenciador de los pacientes con evoluciones opuestas puesto que los pacientes con evolución desfavorable volvieron a presentar incremento progresivo de RD mientras que los pacientes con evolución favorable demostraron descensos significativos de este parámetro.

El cambio longitudinal de las variables del DTI en las diferentes porciones del CC entre el periodo 1 y 3 y 2 y 3 para cada categoría del GOSE a los 12 meses del TCE se expresan en la siguiente tabla en forma de mediana de diferencia con su RIC entre paréntesis y el porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación. Se incluye el valor p obtenido de las comparaciones longitudinales por la prueba T de Wilcoxon y la diferencia detectada entre las parejas según la prueba U de Mann Whitney.

	GOSE 2-3			GOSE 4-5			GOSE 6-8		
	Comparación longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p	Comparación longitudinal	Mediana de diferencia	Valor p
Rodilla Cuerpo calloso	RM1 vs RM3	FA	0.035 (0.21) ↑ 5.4%	RM1 vs RM3	FA	0.060 (0.3) ↑ 9.4%	RM1 vs RM3	FA	0.030 (0.3) ↑ 5%
		AD x10 ⁻³	0.09 (0.37) ↑ 5.7%		AD x10 ⁻³	0.26 (0.43) ↑ 17.8%		AD x10 ⁻³	0.18 (0.28) ↑ 10.5%
		RD x10 ⁻³	-0.047 (0.19) ↓ 10.2%		RD x10 ⁻³	-0.067 (0.08) ↓ 13.8%		RD x10 ⁻³	-0.017 (0.14) ↓ 4.3%
	RM2 vs RM3	FA	0.010 (0.2) ↑ 0.7%	RM2 vs RM3	FA	0.040 (0.4) ↑ 5.4%	RM2 vs RM3	FA	0.010 (0.2) ↑ 1.43%
		AD x10 ⁻³	0.0%		AD x10 ⁻³	0.06 (0.22) ↑ 3.3%		AD x10 ⁻³	0.0%
		RD x10 ⁻³	0.008 (0.14) ↑ 1.9%		RD x10 ⁻³	-0.038 (0.08) ↓ 7.3%		RD x10 ⁻³	-0.026 (0.11) ↓ 6.2%
Cuerpo Cuerpo calloso	RM1 vs RM3	FA	-0.040 (0.16) ↓ 5.98%	RM1 vs RM3	FA	0.040 (0.48) ↑ 5.7%	RM1 vs RM3	FA	0.040 (0.37) ↑ 6.8%*
		AD x10 ⁻³	0.26 (0.44) ↑ 16.7%		AD x10 ⁻³	0.23 (0.26) ↑ 14.1%		AD x10 ⁻³	0.13 (0.28) ↑ 7.2%*
		RD x10 ⁻³	0.054 (0.31) ↑ 10.9%		RD x10 ⁻³	-0.001 (0.12) ↓ 0.12%		RD x10 ⁻³	-0.015 (0.19) ↓ 3%*
	RM2 vs RM3	FA	-0.005 (0.15) ↓ 0.74%	RM2 vs RM3	FA	0.025 (0.26) ↑ 4%	RM2 vs RM3	FA	0 (0.26) 0%
		AD x10 ⁻³	0.135 (0.33) ↑ 6.9%		AD x10 ⁻³	0.08 (0.14) ↑ 4.6%		AD x10 ⁻³	0.05 (0.32) ↑ 2.4%
		RD x10 ⁻³	-0.034 (0.11) ↓ 4.9%		RD x10 ⁻³	-0.024 (0.17) ↓ 4.03%		RD x10 ⁻³	0.028 (0.14) ↑ 6.1%
Esplenio Cuerpo calloso	RM1 vs RM3	FA	0.080 (0.39) ↑ 10.6%	RM1 vs RM3	FA	0.070 (0.99) ↑ 9.65%	RM1 vs RM3	FA	0.030 (0.22) ↑ 3.6%**
		AD x10 ⁻³	0.19 (0.18) ↑ 13%		AD x10 ⁻³	0.17 (0.19) ↑ 11.2%		AD x10 ⁻³	0.09 (0.22) ↑ 5.3%*
		RD x10 ⁻³	0.006 (0.34) ↑ 1.6%		RD x10 ⁻³	-0.049 (0.15) ↓ 12.2%		RD x10 ⁻³	-0.025 (0.09) ↓ 7.8%*
	RM2 vs RM3	FA	0.060 (0.24) ↑ 7.8%	RM2 vs RM3	FA	0.035 (0.97) ↑ 5%	RM2 vs RM3	FA	0.005 (0.27) ↑ 0.6%**
		AD x10 ⁻³	0.02 (0.28) ↑ 1.4%		AD x10 ⁻³	0.09 (0.18) ↑ 5.1%		AD x10 ⁻³	0.01 (0.15) ↑ 0.3%
		RD x10 ⁻³	-0.015 (0.29) ↓ 3.2%		RD x10 ⁻³	-0.037 (0.09) ↓ 11.8%		RD x10 ⁻³	-0.007 (0.1) ↓ 2.9%

Tabla 26. Mediana de diferencia de FA, AD y RD con su rango intercuartílico entre paréntesis y el porcentaje de cambio con respecto al valor de comparación para cada categoría del GOSE a los 12 meses del TCE.

Leyenda: † Diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ en los valores de la diferencia de los parámetros del DTI entre los pacientes con GOSE 2 & 3 frente a los pacientes con GOSE 4 & 5. * Diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ en los valores de la diferencia de los parámetros del DTI entre los pacientes con GOSE 2 & 3 frente a los pacientes con GOSE 6-8.

En el siguiente gráfico se muestran los diagramas de cajas del porcentaje de cambio del valor de FA en las tres porciones del CC entre el periodo 1 al 3 y 2 al 3 para cada una de las 4 categorías del GOSE asignado a los 12 meses del TCE.

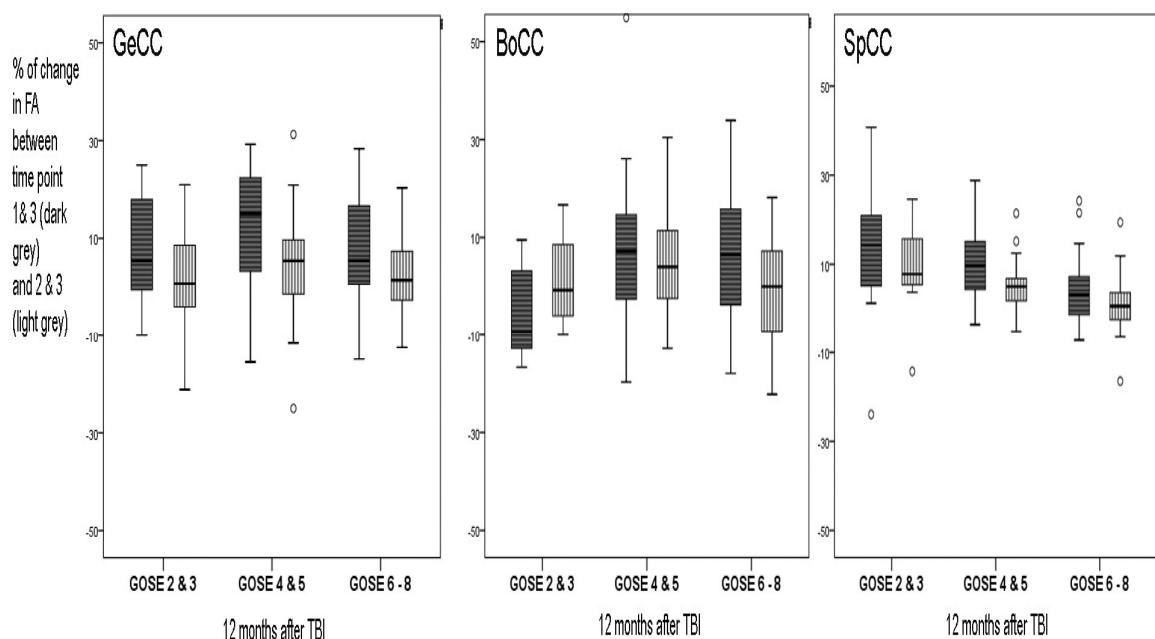


Figura 32. Diagramas de cajas del porcentaje de cambio del valor de FA de las porciones del CC entre el periodo 1 al 3 y 2 al 3 para cada una de las 4 categorías del GOSE a los 12 meses del TCE.

4. 3. 6. Asociación entre los cambios dinámicos de las características del DTI en el Cuerpo calloso y la mejoría clínica de los pacientes.

Finalmente, estudiamos si la mejoría clínicamente relevante de la situación del paciente puede ser, al menos en parte, explicada por los cambios longitudinales detectados en las características del DTI del CC. De forma arbitraria, consideramos que una mejoría clínicamente relevante se podía definir como el

cambio de la categoría pronóstico desfavorable a favorable ente el alta hospitalaria y la situación a largo plazo (6 y 12 meses) tras el TCE. Teniendo en cuenta este criterio sólo detectamos diferencias significativas en la distribución del cambio de FA del CuCC entre el periodo 1 al periodo 3 con recuperaciones de FA mayores para los pacientes que pasaron de pronóstico desfavorable a favorable desde el alta hospitalaria hasta la reevaluación a los 12 meses tras el TCE ($p=0.003$). Ante estos hallazgos, decidimos seleccionar aquellos pacientes que no había sufrido lesiones extracraneales graves que pudieran artefactar la evaluación de la situación del paciente. Por tanto, excluimos aquellos pacientes con MEI= 1 y, encontramos diferencias significativas en la distribución del cambio de FA en la RoCC entre los periodos 1 al 3 con incrementos de FA mayores en aquellos pacientes que pasaron de pronóstico desfavorable a favorable ente el alta hospitalaria y la situación a los 12 meses tras el TCE.

Para concluir, hemos realizado un estudio de regresión ordinal (*proportional odds*) para establecer y medir el efecto del cambio longitudinal de la FA en las distintas porciones del CC en la situación neurológica evidenciada a los 12 meses tras el TCE. En el modelo se incluyeron covariables de interés como la edad, mecanismo lesional, gravedad TCE (GCS total y componente motor), reactividad pupilar, daño secundario, hallazgos de la TC y PIC elevada. El modelo de regresión ordinal demostró el efecto significativo de las siguientes variables: la edad ($p=0.03$), respuesta motora <3 del GCS inicial ($p=0.001$), TC tipo V de Marshall ($p=0.023$) y la diferencia del valor de FA del EsCC entre el periodo 1 al 2 ($p=0.032$), 1 al 3 ($p=0.026$) y 2 al 3 ($p=0.035$). El valor de R^2 de Nagelkerke del modelo fue 0.78 y el test de líneas paralelas >0.005 por lo que se puede mantener la asunción de proporcionalidad.

Discusión

1. CAMBIO EN EL PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO DEL PACIENTE CON TCE GRAVE EN LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS.

En el primer trabajo hemos analizado las características de la cohorte de pacientes con TCE grave atendidos en nuestro centro durante un periodo de 25 años. Hemos confirmado que el perfil demográfico y clínico del paciente ha experimentado un cambio significativo durante el periodo estudiado (1987-2012). En líneas generales, hemos detectado un descenso en la incidencia de TCE por accidentes de tráfico (especialmente en los que los vehículos de 4 ruedas estuvieron implicados) frente a un incremento en el número de caídas desde de la propia altura del paciente, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Este cambio evidenciado en el mecanismo lesional se relaciona con el incremento en la edad media del paciente con TCE grave a lo largo del periodo de estudio. El descenso detectado en el número de casos de TCE grave por accidente de tráfico (vehículos de 4 ruedas, sobre todo) también ha sido descrito en otros países desarrollados como EE. UU(276), UE en general(8), Francia(277) y Finlandia(30) en concreto, debido al endurecimiento de las leyes sobre seguridad vial. Al contrario, en los países en vías de desarrollo el porcentaje de casos de TCE por accidente de tráfico tiene una tendencia creciente debido al aumento de número de vehículos en ciudades superpobladas, estado de las carreteras y ausencia de control del cumplimiento normas de circulación(8,241). Concretamente en España, el descenso en el número de accidentes de tráfico se puede deber en parte al establecimiento del Plan de acción sobre medidas especiales de Seguridad Vial del 2004-5 que se siguió del Plan Estratégico de Seguridad Vial del 2005-8. Estos planes hicieron hincapié en las medidas para asegurar el cumplimiento de las normas, especialmente las que se refieren a límites de velocidad, consumo de alcohol, el uso de cinturón de seguridad, sistemas de transporte de niños y cascos homologados. Además, en 2006 comenzó el Sistema de carné por puntos y en 2007 el Código Penal fue modificado para aplicar la categoría de crimen a algunas infracciones graves y, por tanto, la posibilidad de condenar a prisión a los infractores. Estas medidas han demostrado haber sido efectivas en la reducción de muertes y lesiones graves por accidentes de tráfico(278,279) en nuestro país. Un meta-análisis(280) sobre todos los sistemas de permiso por puntos

publicados hasta la fecha y el efecto sobre la incidencia de accidentes de tráfico y la duración de dicho efecto. Este estudio concluye que hay un fuerte impacto positivo inicial (15 a 20% de reducción de accidentes), seguido por una disminución del efecto que se atenúa a los 18 meses. Además, el efecto de estas medidas es especialmente importante debido a la edad media de los pacientes que sufrieron TCE por accidente de tráfico o motocicleta (32 y 28 años respectivamente en nuestra serie) y por tanto los años de vida-perdidos por TCE. Estos datos están avalados por la Dirección General de Tráfico, de modo que según sus cifras el número de fallecidos por accidente de tráfico fue de 143/millón de habitantes en el año 2000 frente a 59/millón de habitantes en el año 2009 (Dirección General de Tráfico, 2010). Sin embargo, es necesario continuar analizando la tendencia temporal de los próximos años debido a la mencionada dilución del efecto de las campañas de prevención y al aumento del uso de dispositivos distractores durante la conducción. De hecho, desde 2014 se ha detectado un incremento progresivo en el número de accidentes con víctimas que se corresponde con la tendencia al incremento en el número de casos observado en nuestra cohorte de casos desde 2010.

En cuanto a la edad media de los pacientes con TCE grave, incluyendo todas las causas, se ha descrito un incremento significativo desde los 25 años de la base de la TCDB a los 45-48 años de las series de pacientes más recientes(35), similar a lo evidenciado en los últimos 5 años de nuestra cohorte de pacientes (43.5 años de media). Entre las posibles causas de este cambio se encuentra el mencionado descenso del número de accidentes de tráfico debido a las campañas de prevención en seguridad vial y al cambio de la estructura de la pirámide población en nuestro país. Un mayor porcentaje de la población con edad avanzada y el incremento de la esperanza de vida explican el incremento del número de casos de TCE en población de edad avanzada. En nuestra serie, la edad media de los pacientes que presentaron caídas desde su propia altura fue significativamente mayor (60.3 años) ($p < 0.001$) que los pacientes que sufrieron TCE por cualquier otro motivo. Este grupo de pacientes asocian mayor mortalidad tras TCE grave que los pacientes más jóvenes aunque existen controversia sobre si el motivo es la

limitación de medidas agresivas(51) o las comorbilidad asociadas y peor capacidad de recuperación(40) de este subgrupo de pacientes.

En cuanto al género, casi todos los estudios describen una clara predisposición del género masculino a sufrir TCE grave(35,42) siendo el 70-80% de todos los casos según las distintas series. Sin embargo, en nuestra cohorte hemos detectado cómo el número de casos se iguala entre géneros a partir de los 70 años, y a partir de entonces, el número de casos en mujeres supera al de hombres. Estos hallazgos se deben probablemente a la mayor esperanza de vida de las mujeres en nuestro país.

En cuanto al daño secundario, la asociación de hipoxia e hipotensión se encontró en 346 (18.9%) pacientes, siendo su papel perjudicial en la evolución de los pacientes bien conocido. Sin embargo, nuestra cohorte se diferencia por presentar una incidencia superior de hipotensión (38%) que lo descrito por otras series recientes(35,281,282) probablemente por la asociación de lesiones extracraneales en nuestra serie. Por ejemplo, en el subgrupo de pacientes con TCE grave por accidente de tráfico la incidencia de hipotensión fue del 43%. La incidencia de hipotensión se mantuvo más o menos estable a lo largo de los tres periodos de estudio pero sí se ha producido una reducción significativa del porcentaje de pacientes que presentaron hipoxia en las primeras horas tras el TCE.

También en relación al daño secundario, hemos comprobado una mejoría en el manejo extrahospitalario desde el inicio al final del periodo de estudio debido a: 1) una reducción en más de un 50% del tiempo transcurrido desde el accidente hasta el ingreso en el hospital (3.4h en el periodo 1987-1985 vs 1.5h en el periodo 2005-2012) y 2) a un descenso del porcentaje de traslados secundarios (45% vs 10%). En la mayoría de los casos atendidos en los últimos años del estudio, la asistencia en el lugar del accidente fue llevada a cabo por personal médico experto y los traslados fueron realizados en UCIs móviles, ambulancias o vía aérea. Los traslados asistidos y directos se han asociado a pronóstico favorable por otros autores(283,284). Esta mejoría puede justificar el descenso en el porcentaje de casos con hipoxia en las primeras horas de la asistencia tras el TCE. Sin embargo, en la literatura también existe controversia sobre el efecto beneficioso(285) o

perjudicial(286,287) de la intubación orotraqueal durante la asistencia prehospitalaria. En nuestra serie, no se ha detectado la misma mejoría en el caso de porcentaje de pacientes con hipotensión que creemos puede depender más de la estabilización quirúrgica de fracturas o endovascular de los puntos con sangrado activo.

Como ha sido representado en la figura 17, parece que existe una relación clara entre el mecanismo lesional y los hallazgos patológicos del TAC cerebral. En concreto, hemos detectado asociación entre la aparición de lesiones masas (contusiones, laceraciones, HED, HSD) y las caídas o impactos directos (deporte, violencia) por un lado, y entre las lesiones difusas (HIV, HSA, ausencia lesiones masa) y los accidentes de tráfico por otro lado. Por tanto, conocer el mecanismo lesional es un dato clínico importante a la hora de estimar el tipo de lesión que el paciente tiene riesgo de desarrollar. Patrones similares de asociación entre el mecanismo lesional y los hallazgos de la TC han sido descritos en el estudio IMPACT(218).

Como ha sido señalado en el apartado de introducción (2.1), existen escasos estudios epidemiológicos a nivel poblacional en España. Sin embargo, si comparamos los datos más recientes procedentes del estudio a nivel nacional de Pérez y colaboradores(16) con las series regionales más antiguas(15,288), encontramos una tendencia temporal de la modificación de la edad media similar a la evidenciada en nuestra serie. Los datos poblacionales del estudio de Pérez también describieron que, aunque los accidentes de tráfico continúan siendo la causa más frecuente de TCE grave en nuestro país, el número de casos ha sufrido una reducción significativa (142.3 casos por millón de habitantes) a lo largo de los años analizados (2000-9), especialmente en adultos jóvenes. El TCE por otras causas experimentó incremento (6.3 casos por millón de habitantes), especialmente en la población >65 años. Estas coincidencias entre el estudio nacional y nuestra cohorte hospitalaria indican la buena representación de nuestros datos sobre la situación general a nivel poblacional.

En la siguiente tabla hemos querido comparar los resultados observados en nuestra serie de pacientes durante el último periodo de estudio (2005-2012) y los descritos por otros estudios observacionales sobre TCE grave únicamente: 1) la

antigua cohorte observacional de la base del IMPACT (que incluye los pacientes de los estudios TCDB, EBIC y UK4) y 2) estudios observacionales más recientes(221,281,282) y con periodos de estudio similar al último tramo de nuestro trabajo.

Características	Cohorte observacional IMPACT (TCDB, EBIC, UK4)	ATBIS (Australasian Traumatic Brain Injury Study)	Austrian Severe Traumatic Brain Injury	POCON (Prospective Observational Cohort Neurotrama)	Hospital 12 de Octubre
País	EEUU, UE, UK	Australia y Nueva Zelanda	Austria	Holanda	Cohorte hospitalaria
Número de pacientes	2217	363	492	339	497
Periodo de inclusión	1984–1995	2000	1999–2004	2008–2009	2005–2012
Edad (media)	32	39	48	46	43.5
Sexo Masculino	75%	74%	72%	70%	77.3%
Mecanismo					
Tráfico	75%	59.5%	44%	51%	55.5%
Caídas	16%	24.2%	30% (<3m) 11% (>3m)	37%	37%
Impacto		14.1%	7%	7%	7.2%
Otros		2.2% (0.8% gunshot)	9% (2% gunshot)	4% (1% gunshot)	0.2%
Repuesta motora en la admisión		Mediana GCS (rango intercuartilico): 4 (3–6)	GCS 3–5 = 51% GCS ≥ 6 = 49%		
M1	29%			74%	13.1%
M2	18%			2%	4%
M3	12%			4%	5.4%
M4	7%			11%	9.7%
M5/M6	17%			8%	17.9%
No valorable (M9)	17%			0%	49.9%
Situación pupilar		No registrado	No registrado		
Ambas reactivas	57%			54%	62.8%
Arreactividad pupilar unilateral	11%			8%	14.7%
Arreactividad pupilar bilateral	32%			32%	19.1%
Hipotensión	25%	31.7%	No registrado (media	26%	38.8%
Hipoxia	25%	22%	ISS = 27.8 ± 13.0)	25%	24.3%

Tabla 27. Comparación entre nuestra serie de pacientes durante el último periodo de estudio (2005–2012) y otros estudios observacionales sobre TCE grave.

Al contrario de lo descrito en la cohorte observacional del IMPACT, en los estudios recientes seleccionados también se describe el incremento de la edad media del paciente con TCE grave y un mayor porcentaje de casos debidos a caídas con respecto a sus propios datos anteriores. Es especialmente marcado este cambio en el caso del estudio de Rosso y colaboradores(281) debido a las características de Austria (país poco poblado, elevado nivel adquisitivo, envejecimiento poblacional).

Nuestra cohorte se diferencia por presentar una incidencia de pacientes cuya respuesta motora no fue valorable en el momento del ingreso en el hospital (50%). Aunque la puntuación en el GCS sigue siendo el principal criterio de gravedad, las dificultades para clasificar por gravedad los pacientes que ingresan en el hospital intubados, bajo los efectos de sedantes y relajantes musculares, ya han sido descritas por algunos autores(210,211). Además, no siempre es posible la realización de ventanas de exploración sin sedación en todos los casos tras las medidas de estabilización inicial. La falta de sistemática para determinar la puntuación del GCS(289,290), la mejoría en la asistencia prehospitalaria con un tratamiento “agresivo” que busca minimizar el daño secundario y la aún pendiente incorporación de la determinación de biomarcadores objetivos a las guías de manejo inicial del TCE grave justifican estas dificultades. Algunos autores(291) han propuesto utilizar mejor la puntuación del AIS_{Head} mientras que la gran mayoría prefiere el uso de la puntuación motora del GCS por ser el componente de la escala con la mejor capacidad predictiva del pronóstico en el caso de los pacientes con TCE grave. En el contexto de TCE moderado, el componente motor y verbal ganan importancia(292). Por ejemplo, en nuestra cohorte hemos diferenciado la respuesta M1 de la no valorable (M9) que fueron el 13.1% y 50% de los casos respectivamente en el periodo 2005-2012, habiendo detectado también un incremento franco durante los 25 años de duración de nuestro periodo de estudio como se describió en el apartado de resultados. Por el contrario, en el estudio POCON, describen que el 74% de los casos presentaron respuesta M1 y el 32% una situación pupilar no reactiva bilateralmente. En este estudio no especifican el porcentaje de casos no valorables por lo que es probable que estas cifras estén sobredimensionadas. En línea con esta suposición, en los resultados procedentes del IMPACT, la respuesta M1 demostró un OR de pronóstico desfavorable inferior a la respuesta M2, de lo cual se deduce que en la primera categoría se incluyeron pacientes cuya respuesta motora no era valorable. También existe controversia en cuanto a cuál es el mejor momento de la valoración del GCS debido al dinamismo del TCE. Algunos autores recomiendan usar la puntuación obtenida en el momento de inclusión en el estudio(293) pero el periodo de inclusión varía desde unas pocas horas tras el TCE en los estudios

farmacológicos hasta 72h en algunos estudios observacionales. Otros autores consideran que se debe seleccionar la mejor puntuación obtenida tras las medidas de resucitación no quirúrgica pero el porcentaje de casos en los que esta evaluación no fue posible es elevado en muchos estudios(294). Tampoco existe acuerdo sobre si la valoración durante la asistencia prehospitalaria o en hospitales desde donde son referidos estos pacientes no deben ser tenidas en cuenta por no haber sido demostrado su valor pronóstico(209) o son valoraciones igual de buenas discriminantes, de al menos, la mortalidad(295).

Por otro lado, el hecho de experimentar deterioro tras TCE, ya sea clínico, sistémico o radiológico, no se contempla en la mayoría de los modelos pronósticos dada la variabilidad en el criterio temporal del mismo. En nuestra cohorte de pacientes, casi el 50% de los pacientes experimentaron algún tipo de deterioro en las primeras 48h tras el TCE y este porcentaje no vario entre los tres periodos de estudio. Sí hemos detectado cambios temporales en el tipo de deterioro experimentado dado que, aunque el porcentaje de deterioro clínico permaneció más o menos constante (un 30%), la frecuencia de deterioro radiológico disminuyó en el último periodo en paralelo a un incremento del deterioro sistémico. Sorprendentemente, el deterioro ocurrió más tempranamente (5-6h tras TCE) en los dos últimos periodos de estudio y la categoría más frecuente de deterioro precoz fue clínica (clínico y pupilar).

Otros estudios observacionales de carácter epidemiológico descriptivo publicados tras nuestro trabajo son los de Lawrence(296) sobre todo el espectro de gravedad de TCE recogido en el registro TARN (Inglaterra y Gales) y el de Raj(297) sobre las diferencias entre las 5 UCIs de Finlandia que atienden TCE.

El análisis del cambio temporal experimentado en las características radiológicas (hallazgos en la TC), monitorización de la PIC, tratamiento quirúrgico y evolución de los pacientes ha dado lugar a dos trabajos adicionales. Estos resultados ya han sido publicados en revistas indexadas y se muestran en el Anexo X por escaparse de los objetivos iniciales de esta tesis.

2. VALIDACIÓN EXTERNA DE LOS MODELOS PRONÓSTICOS IMPACT Y “CRASH REFITTED”.

Tras haber documentado en el primer trabajo un cambio en el perfil epidemiológico del paciente con TCE grave desde el inicio del registro de la serie hasta casi la época contemporánea es necesario comprobar la validez de los dos modelos pronósticos más habitualmente empleados en este contexto. Además, es especialmente importante determinar la validez externa de estos modelos tras detectar diferencias con las poblaciones de desarrollo de estos modelos, ya sea porque la cohorte observacional del IMPACT se reclutó entre 1984-1995 o porque el modelo CRASH se desarrolló en una serie seleccionada de pacientes que cumplieron criterios estrictos de inclusión para participar en un ensayo clínico aleatorizado. En general, nuestros pacientes presentaron una edad media superior, especialmente si lo comparamos con la cohorte del IMPACT (una diferencia de 10 años en la edad media, 30 vs 40 años). Esta diferencia se debe a los distintos periodos de registro de ambas series (1984-1997 vs 1993-2013) y al cambio en el perfil epidemiológico demostrado en el primer trabajo de esta tesis(302). También hemos encontrado un porcentaje significativamente mayor de respuestas motoras no valorables (M9) en nuestra cohorte (29.5% vs 5%) debido al mayor uso de medicación sedante y relajante muscular como consecuencia de las mejoras y unificación de los protocolos de asistencia prehospitalaria descritos también en el primer trabajo de esta tesis. Esta mejora ha disminuido la incidencia de daño secundario en nuestra serie de pacientes, en concreto el porcentaje de pacientes con hipoxia, pero limita al mismo tiempo la capacidad de valorar la verdadera situación neurológica de los pacientes a su llegada al hospital. La categoría de respuesta motora no valorable no fue considerada en el estudio CRASH por lo que consideramos que muy probablemente haya pacientes con respuesta motora ausente falsas dentro de esta categoría, así como nosotros hemos tenido que transformar los pacientes con M9 a M1 para poder usar el calculador pronóstico de este modelo. Este hecho explica, al menos en parte, las predicciones “pesimistas” sobre mortalidad y pronóstico desfavorables ofrecidas por el modelo “CRASH refitted” con respecto

a lo observado en nuestra cohorte. Además, hemos encontrado un porcentaje menor de pacientes con pupilas arreactivas bilaterales en nuestros pacientes.

A pesar de estas consideraciones, hemos confirmado la validez externa de los modelos IMPACT y "CRASH refitted" para predecir mortalidad y pronóstico desfavorable a los 6 meses (14 días para mortalidad y "CRASH refitted") del TCE en nuestra cohorte de 1301 pacientes con TCE moderado-grave. Hemos obtenido indicadores de discriminación, rendimiento y calibración entre adecuados y muy buenos. Sin embargo, hemos encontrado limitaciones específicas para cada modelo:

-Modelo IMPACT. Hemos detectado que el modelo "CRASH refitted" (*basic* y *CT*) realiza predicciones más pesimistas sobre mortalidad y pronóstico desfavorable que las observadas en nuestra serie; mientras que el modelo IMPACT (*core* y *extended*) tiene el comportamiento contrario ofreciendo predicciones "más optimistas" de lo observado. Las diferencias significativas encontradas en las características entre las cohortes de desarrollo y la de validación (Tabla 8 y 9) y la ausencia de predicciones extremas en los modelos del IMPACT podrían explicar los valores superiores del AUC en la cohorte de validación. Consecuentemente, tras la aplicación de correcciones frente a la heterogeneidad de la población de validación (*case-mix*), el valor de AUC se redujo aproximándose a los datos de la cohorte de desarrollo del modelo. Por este motivo, concluimos que la aplicación de este tipo de correcciones (*case-mix*) no son necesarias una vez que se ha demostrado las diferencias en las características entre las poblaciones de desarrollo y validación y confirmado la validez de los coeficientes de regresión del modelo a través del proceso de calibración.

-Modelo "CRASH refitted". En este caso es preciso diferenciar los modelos en función de su comportamiento a la hora de discriminar en dos grupos: 1) El modelo *basic* (para mortalidad y pronóstico desfavorable) y el modelo *CT* para pronóstico desfavorable por un lado y; 2) El modelo *CT* para mortalidad por otro. El primer grupo son modelos afectados por dos tipos de efectos (*case-mix* y reajuste de coeficientes) por lo que ambas correcciones de dichos efectos ofrecen mejoría de los valores del AUC. Al contrario, aunque en el caso del modelo "CRASH refitted" *CT* para mortalidad, el modelo no ofrece predicciones extremas (pendiente de la

curva de calibración >1) también detectamos diferencias significativas entre las cohortes de desarrollo y validación del modelo. Por este motivo, es recomendable aplicar la corrección por *case-mix* con la que obtuvimos un AUC de 0.838

En relación con la puntuación de Brier, los resultados mejoraron (disminuyó el valor de la puntuación) con ambos tipos de correcciones, especialmente con la corrección por reajuste, para los modelos IMPACT y CRASH y para ambos tipos de predicciones (mortalidad y pronóstico desfavorable).

También hemos detectado que los modelos predicen mejor mortalidad que el pronóstico desfavorable atendiendo a los valores superiores de AUC y R² por un lado e inferiores de la puntuación de Brier por otro obtenidos para la predicción de mortalidad.

En la siguiente tabla se describen las principales características los estudios de validación externa del modelo IMPACT publicados previamente a nuestro trabajo:

	Nº pacientes	Tipo de estudio	Resultado y tiempo de evaluación	AUC para Mortalidad		AUC para Pronóstico Desfavorable	
				Core	Extended	Core	Extended
Steyerberg (2008) (240)	6272 (core) 5309 (extended)	ECA	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.78	0.80	0.78	0.80
Roozenbeek (2012) (242)	9036	3ECA+ 20bs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.65-0.83 CM: 0.7-0.78 R: 0.66-0.84	No descrito	0.66-0.76 CM: 0.73-0.75 R: 0.73-0.77	No descrito
Roozenbeek (2012) (244)	2513	Obs	Mortalidad 14 días	0.79	0.83	No descrito	No descrito
Panczykowski (2012) (243)	587	Obs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.78	0.83	0.76	0.79
Lingsma (2013) (221)	415	Obs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.85 R: 0.85	0.88 R: 0.89	0.82 R: 0.82	0.85 R: 0.86
RAIN (Harrison 2013) (248)	2975	Obs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.75	0.78	0.695	0.711

Han (2014)(245)	300	Obs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.80	0.81	0.84	0.88
Majdan (2014)(247)	778	Obs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.84 R: 0.86	0.85 R: 0.9	0.8 R: 0.82	0.81 R: 0.87
Sun (2016)(249)	1124	1 ECA (SyNAPSe)	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.677 CM: 0.713	0.693 CM: 0.742	0.684 CM: 0.740	0.705 CM: 0.764
Honeybul (2016)(250)	319	Obs	Mortalidad y P desfav 18 meses	0.73	0.76	0.81	0.85
H 12 Octubre (298)	1301	Obs	Mortalidad y P desfav 6 meses	0.828 CM: 0.77 R: 0.856	0.869 CM: 0.80 R: 0.897	0.795 CM: 0.79 R: 0.825	0.826 CM: 0.80 R: 0.86

Tabla 28. Características de trabajos previos en los que se ha estudiado la validez externa del modelo IMPACT.

Leyenda: ECA: Ensayo clínico aleatorizado, CM: corrección por *case-mix*, E: corrección por reajuste o *refitted*, ND: No determinado.

Si comparamos nuestros datos con otros estudios de validación externa de los mismos modelos comprobamos que nuestros resultados son satisfactorios y, por tanto, son herramientas útiles para estimar el pronóstico de los pacientes con TCE moderado-grave en nuestra población. Al igual que los trabajos anteriores, hemos comprobado cómo las medidas de la capacidad predictiva de los modelos mejoraban con la adición de más variables para formar modelos más complejos, es decir, los modelos *Extendedy CT* son superiores a los modelos *Core* o *Basic* del IMPACT y “CRASH refitted” respectivamente tanto para la predicción de mortalidad como de pronóstico desfavorable. También, en líneas generales, los estudios de validación anteriores también demostraron mejores índices de validez para la predicción de mortalidad que de discapacidad. El estudio del efecto del ajuste por *case-mix* o reajuste (*refitted*) no ha sido descrito en la mayoría de los trabajos previos. Posterior a la publicación de nuestro trabajo hemos identificado durante la redacción de esta tesis sólo tres trabajos adicionales sobre validación externa, uno sobre la fiabilidad del modelo IMPACT en el contexto de una cohorte de 368 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con TCE grave(299).

otro sobre la validez de los modelos IMPACT y CRASH en una cohorte de 127 pacientes con TCE grave que requirieron craniectomía descompresiva en las primeras 12h del TCE(300) y el de Han y colaboradores(301) que en realidad es una readaptación del trabajo publicado en 2014 pero incluyendo dos modelos desarrollados por ellos mismos (NNI y NNI+, National Neuroscentific Institute) en la comparación con los modelos clásicos.

A pesar de su extendido uso, ambos modelos han sido discutidos por motivos distintos. El modelo IMPACT ha sido criticado por haber sido creado a partir de los datos obtenidos en series antiguas de pacientes. Aunque la descripción y resultados del IMPACT fueron publicados en 2007, es decir, después de la primera edición de las guías de manejo de TCE grave de la BTF en 1996; los estudios incluidos en el modelo fueron desarrollados previamente, entre 1984-1997. Por tanto, ha sido cuestionada la consistencia de los protocolos sobre el manejo de estos pacientes. Al contrario, la validez del modelo CRASH ha sido discutida por haber sido desarrollado a partir de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados únicamente. Se considera que la capacidad de un modelo para discriminar entre los sujetos de un estudio observacional es más precisa que en una población seleccionado por criterios estrictos de inclusión.

A la hora de establecer cuál de los dos modelos se comporta mejor en nuestra serie de pacientes debemos reconsiderar los resultados obtenidos en las medidas de discriminación, rendimiento y calibración. Así, el modelo IMPACT *Extended* demostró los valores superiores de AUC y R^2 además de la puntuación de Brier inferior. Sin embargo, de acuerdo con las medidas de calibración, el mejor modelo fue el “CRASH refitted” para mortalidad. Teniendo en cuenta las limitaciones de los modelos pronósticos a la hora de establecer predicciones de casos individuales (reflejadas a través del intervalo de confianza) y el resultado no concluyente para escoger un único modelo de nuestro estudio de la validación externa realizada, en nuestra cohorte recomendamos usar ambos. El resultado obtenido para cada caso debe ser interpretado con cautela y recordando que el modelo IMPACT suele ofrecer porcentajes de riesgo inferiores y el modelo “CRASH refitted” (con la excepción del modelo CT para mortalidad) porcentajes de riesgo superiores que los resultados observados. Por tanto, cada centro debería

considerar si es más adecuado seleccionar un modelo que ofrezca “resultados optimistas” o un modelo de “resultados pesimistas” para el manejo de los pacientes con TCE.

Es importante señalar que hemos demostrado la validez externa de modelos pronósticos desarrollados a partir de los datos de pacientes atendidos casi una década antes del inicio del registro de nuestros pacientes. Probablemente se debe a los pobres resultados obtenidos en los ensayos clínicos sobre nuevas dianas terapéuticas y la escasa modificación del pronóstico del paciente con TCE grave en las últimas décadas. No obstante, los modelos pronósticos más habituales requerirán actualizaciones futuras debido al previsible cambio continuo del perfil epidemiológico del paciente, la reorganización de los centros de trauma y protocolos de tratamiento y la modificación de las medidas de evaluación de resultado a través de pruebas más elaborados.

Las futuras líneas de investigación en modelos pronóstico deben dirigirse a caracterizar mejor los factores pronósticos conocidos, identificar nuevas variables (genética, biomarcadores, neuroimagen avanzada), incluir factores disponibles a lo largo de la evolución de la enfermedad(303,304) y usar otras medidas de resultado que caractericen mejor la situación del paciente. Algunos de los modelos obtenidos siguiendo estas líneas(131,305) tienen importantes limitaciones como el número de pacientes del modelo de desarrollo e incluir variables medidas en distintos momentos que las variables clínicas tradicionales. Las fortalezas de este estudio de validación externa radican en el tamaño muestral, la representatividad de nuestra cohorte de pacientes, el bajo porcentaje de datos ausentes sobre las variables de interés y el método estadísticos riguroso empleado incluyendo el análisis de las diferencias entre la población de desarrollo y validación y las modificaciones de los resultados por el tipo de correcciones empleadas. También es importante usar el mismo tipo de codificación para las categorías de las variables que el empleado en el desarrollo del modelo para evitar errores en la recogida de datos. Entre nuestras limitaciones se encuentra que a pesar de tener registradas todas las variables incluidas en el modelo original CRASH, los autores de éste no han puesto a disposición libre los coeficientes de regresión del modelo y el proceso de

validación externa se ha realizado sobre el modelo “*refitted*” descrito por Roozenbeek(242). Además, no es del todo correcto asumir que la situación del paciente al alta hospitalaria y a los 6 meses del TCE fue la misma en los casos en los que no fue posible evaluar al paciente mediante entrevista directa, postal o telefónica. En cualquier caso, este porcentaje de pacientes es inferior al 7% del total de nuestra cohorte (89 pacientes) y la razón principal de la pérdida del seguimiento fue el cambio de dirección de domicilio que consideramos que afecta por igual a paciente que presentaron o no el resultado predicho.

3. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL DTI DURANTE LA FASE SUBAGUDA PRECOZ.

En este estudio hemos demostrado que la secuencia DTI realizada en la fase subaguda precoz (mediana= 19 días tras TCE) debe ser considerada una herramienta fiable para caracterizar las alteraciones en la integridad de la SB que se producen tras TCE moderado y grave. Hemos encontrado una consistencia muy alta intra- e interobservador en las medidas de FA obtenidas mediante el método ROI descrito con unos valores de CCI, superior a 0.7 para todos los haces de SB estudiados. Sin embargo, si revisamos la literatura previa al respecto del uso del DTI en los pacientes con TCE encontramos que menos de un tercio de los estudios que utilizan el método ROI describen la fiabilidad de sus medidas(166). Consideramos imprescindible que los futuros estudios aporten este tipo de información dadas las conocidas limitaciones del método ROI relacionadas con la localización y tamaño del ROI, grosor de los cortes de la RM y el efecto volumen parcial. El método ROI suele precisar más tiempo que otras estrategias de análisis del DTI para obtener las variables de interés y necesita un conocimiento previo sobre las áreas susceptibles a sufrir LAT. No obstante, consideramos que este método es el más adecuado en este tipo de población de pacientes con TCE moderado y grave. Existen pocos artículos que hayan comparado la metodología de análisis DTI como el de Hunter y colaboradores(306) donde parece que el método ROI es superior al VBA en la detección de la afectación de la integridad del CC. Los métodos semiautomáticos como *Statistical Parametric Mapping* (SPM) o

Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) implican un proceso de alineación espacial y normalización del mapa de DTI con el de un modelo considerado referencia. Este proceso puede verse limitado en los pacientes en los que es muy frecuente encontrar lesiones focales que generan alteraciones anatómicas en el parénquima. Por tanto, consideramos que estos métodos deben reservarse al contexto del TCE leve.

Hemos comprobado que la cuantificación de la FA en distintos haces de SB considerados susceptibles a sufrir LAT puede detectar la afectación de la integridad de éstos en una fase temprana tras el TCE. Así, hemos encontrado un descenso significativo de la mediana de FA en prácticamente todos los 28 haces de SB estudiados en comparación a los valores obtenidos en controles sanos. Además, este descenso de FA fue más marcado en el subgrupo de pacientes con TCE grave con respecto al subgrupo de TCE moderado en el caso de la RoCC, CuCC, EsCC, BPCI, CE, Cing y ambos PC. También hemos detectado asociación entre los valores de la FA y algunas variables demográficas (edad, correlación negativa), clínicas (GCS y puntuación motora, correlación positiva; hipertensión intracraneal, correlación negativa) y de neuroimagen convencional (hemorragia interventricular, correlación negativa).

Según las guías de manejo del TCE grave, la indicación de monitorización de PIC en pacientes con TC normal se limita a los casos con edad <40 años, postura de decorticación (M3) o PA <90 mm Hg. Así, la incidencia de HTIC en pacientes con sospecha LAT es desconocida y la indicación de monitorización la PIC en estos pacientes es controvertida(307). En algunos estudios con pacientes con LAT grave no se detectaron elevaciones de la PIC(308) frente a otros estudios que si la detectaron(152,309,310) y otros que han demostrado la asociación entre el número de lesiones de SB y el valor máximo de PIC(311). Como novedad, nuestros resultados también señalan la relación entre la elevación de PIC y la LAT a través del DTI.

Adicionalmente, hemos evidenciado que los valores de FA en la fase subaguda precoz de la mayoría de los haces de SB estudiados se asociaban con la situación neurológica de los pacientes evaluada a los 6 y 12 meses tras el TCE. Los índices de correlación rho de Spearman demostraron una asociación significativa

positiva entre la mediana de FA y GOSE con unos valores entre 0.152 a 0.366. La mejor asociación entre los valores de FA y el pronóstico a largo plazo se identificó para RoCC, CuCC, EsCC, Cing y ambos PC según los valores del índice de correlación rho de Spearman y el AUC obtenida del estudio de la capacidad discriminativa de los pacientes con pronóstico desfavorable. Según el análisis gráfico probabilístico realizado, comprobamos que la edad, la gravedad del TCE y el tiempo transcurrido entre el TCE y la RM-DTI no representan una posición central en el gráfico y su variabilidad se liga únicamente a la FA de las porciones del CC. Otros factores pronósticos tradicionales demostraron peor capacidad discriminativa e índices de correlación con la evolución de los pacientes a largo plazo que los valores de FA en nuestra cohorte de pacientes.

A pesar de la heterogeneidad de los estudios previos sobre las características del DTI en los pacientes con TCE, hemos identificado en nuestra población de estudio alteraciones en la SB similares a las descritas anteriormente en contextos similares. Si revisamos las publicaciones que existen al respecto en las que se estudien las características del DTI adquiridas en una fase temprana tras el TCE y que utilicen la misma metodología (ROI) debemos destacar los siguientes estudios.

Huisman(168), estudió las características del DTI en la fase aguda (menos de 7 días) a 15 pacientes con TCE de todo tipo de gravedad en comparación con 15 controles sanos. Concluyeron que los valores de FA estaban significativamente disminuidos en el BPCI y en el EsCC y que estos valores se correlacionaban con la gravedad del TCE y la puntuación en la escala de Rankin en el momento del alta hospitalaria. Kumar(171) describió descensos significativos de la FA en la RoCC y el EsCC en 83 pacientes con TCE moderado y severo estudiados en la fase subaguda temprana (5-15 días tras el TCE) en comparación con controles sanos. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre las características del DTI y las pruebas neuropsicológicas administradas a los 6 meses del TCE. Además, encontraron que el descenso de la FA era más marcado en aquellos pacientes categorizados como LAT tipo hemorrágico. Chang(312) también comprobó las limitaciones de la RM convencional para caracterizar la LAT en su cohorte de 20 pacientes puesto que, en comparación con sujetos sanos,

los valores de ADC y FA en 6 ROIs del CC fueron significativamente inferiores en el grupo con y sin afectación del CC según los hallazgos de la RM convencional. Nosotros no hemos estudiado si existen diferencias en los valores de FA entre el tipo de LAT hemorrágico y no hemorrágico. Sin embargo, hemos comprobado las discrepancias entre los hallazgos de la RM convencional y las características del DTI. Al contrario de lo que uno cabría esperar, hemos detectado valores inferiores de FA en la mayoría de los ROIs estudiados en los pacientes categorizados como no-LAT frente a aquellos categorizados como LAT según la RM convencional. Igualmente, el valor medio de FA en el CC fue menor en el grupo de pacientes asignados con no-LAT y LAT tipo I (no afectación del CC) que en los grupos LAT II y III. Estos hallazgos refuerzan las evidencias al respecto de las limitaciones de la RM convencional para caracterizar la localización y la extensión de la LAT.

También a través del método ROI durante la fase temprana (3.5 días de media) tras el TCE, Matshusita(172) estudió a 20 pacientes con TCE leve y moderado. En comparación con controles sanos, demostró valores significativamente menores de FA en la RoCC, CuCC y EsCC en un subgrupo de pacientes con características de mayor gravedad de acuerdo con características clínicas (GCS <13 puntos) o de neuroimagen (TC tipo II o hallazgos patológicos en la RM convencional). Sólo los valores de FA en el EsCC mantuvieron diferencias significativas cuando se compararon los pacientes con TCE leve con los controles sanos. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en el valor de FA del resto de haces estudiados (CR, BACI, BPCI o SB periventricular frontal u occipital). En cuanto a la asociación con el pronóstico, sólo el valor de FA del EsCC se correlacionó de forma significativa y positiva con los resultados de la escala de inteligencia de Wechsler realizado a los 560 días (de media) tras el TCE. En nuestro trabajo hemos detectado alteraciones en el valor de FA de varios haces en los que en el trabajo de Matshusita no fueron caracterizadas, probablemente debido al tamaño de su muestra e incluir población con TCE leve. Tradicionalmente, la porción posterior del CC ha sido considerada más susceptible a sufrir LAT debido a su proximidad a la hoz cerebral y su menor espesor a este nivel(313). Sin embargo, Reeves y colaboradores explican esta susceptibilidad por el porcentaje de prolongaciones no mielinizadas(79) que están presentes en el 30% de las fibras de la RoCC y

especialmente en el EsCC. En concordancia con esta apreciación, Matshusita encontró valores de FA menores en el EsCC que en la RoCC. Sin embargo, en nuestro tercer estudio encontramos valores de FA menores en la RoCC en comparación con el EsCC y, además, los valores de FA de la RoCC demostraron índices mejores de correlación y discriminación del pronóstico a largo plazo de nuestros pacientes. Sin embargo, tras el análisis longitudinal de las características del DTI se recupera la importancia de la información obtenida de las porciones posteriores del CC como se describe más adelante.

La detección de la LAT y la valoración de su extensión por las técnicas de neuroimagen habituales (TC y RM convencional) presenta importantes limitaciones. Un método que sea capaz de caracterizar mejor la LAT, fiable, no invasivo y que pueda realizarse durante la fase aguda tras el TCE resulta clínicamente relevante para poder mejorar la capacidad de identificar a los pacientes con riesgo elevado de presentar evolución desfavorable. Así, se podrá tomar mejor decisiones sobre el tratamiento, ofrecer información a los familiares más precisa y optimizar el diseño de futuros estudios clínicos. Los resultados obtenidos por nuestro estudio demuestran la validez del DTI para identificar lesiones de sustancia blanca en pacientes con TCE moderado-grave que no fueron identificadas en la RM convencional. Nuestro estudio es la serie prospectiva con el mayor número de pacientes en la que se ha analizado la capacidad del DTI para identificar LAT por el método ROI en la fase subaguda y su relación con la evolución de los pacientes. Entre las fortalezas de este estudio destacan el elevado tamaño muestral tanto de pacientes como sujetos control (ajustados por edad y sexo), la inclusión de pacientes con TCE moderado-grave sin excluir por los hallazgos de la TC o RM, la homogeneidad en el tiempo transcurrido desde el TCE hasta la realización del estudio DTI y en el protocolo de imagen (b value, número de direcciones), el empleo del método ROI (menos efecto del volumen parcial y no se excluyeron las lesiones visibles en secuencias de RM convencional), el número de haces de SB estudiados y el análisis de fiabilidad intra e interobservador. Debido a estas características, ha sido posible confirmar los datos previos al respecto de la reducción de la FA en la fase subaguda tras TCE y descubrir la asociación entre las características del DTI y la evolución del paciente, cuya evidencia previa era

escasa y controvertida. También hemos podido confirmar las limitaciones del RM convencional para diagnosticar la LAT.

4. ANÁLISIS LONGITUDINAL DEL DTI.

Con respecto al análisis longitudinal de los datos del DTI del CC realizados en tres periodos distintos durante el seguimiento de los pacientes hemos comprobado que los cambios dinámicos en la integridad del CC existen. Sin embargo, al final del periodo de seguimiento, el valor de FA y AD continúan siendo significativamente menores y el valor de RD superior con respecto a los controles sanos. Concretamente, hemos detectado cambios relevantes en la FA de las tres porciones del CC con un incremento entre la fase subaguda precoz (periodo 1) y las fases subagudas tardía (periodo 2) y crónica (periodo 3) tras el TCE, con la excepción del CuCC, donde el valor de FA aumentó significativamente entre el periodo 1 y 3 únicamente. Atendiendo al comportamiento de los valores de AD y RD podemos explicar la recuperación parcial del valor de FA a lo largo del tiempo debido al incremento de los valores de AD en las tres porciones del CC entre el periodo 1 y 2. A este fenómeno, durante el periodo 1 y 3, se añadió, especialmente en el grupo de TCE grave, un descenso del valor de RD en la RoCC y EsCC que no se había producido significativamente durante el periodo 1 y 2. Por tanto, podemos afirmar que los estudios con DTI realizados al menos 12 meses tras el TCE ofrecen información relevante sobre la fisiopatología de la LAT.

Más relevantes son las diferencias detectadas entre los grupos de pacientes según su situación neurológica a largo plazo en las características “estáticas” y, sobre todo, en las modificaciones longitudinales del DTI de las distintas porciones del CC. Así, hemos comprobado que los pacientes que presentaron una evolución desfavorable (categorizados como GOSE 2 o 3) a los 6 meses tras el TCE asociaron cambios en las características del DTI diferentes a los que presentaron los pacientes con mejor evolución. Concretamente, los pacientes con mala evolución presentaron disminuciones adicionales de los valores basales de FA del CuCC y EsCC entre el periodo 1 y 2 mientras que los pacientes en mejor situación demostraron recuperación parcial de la FA. La disminución progresiva del valor

de FA en el primer subgrupo de pacientes se explica por incrementos proporcionales del valor de RD. El mismo comportamiento se detectó en el CuCC entre los periodos 1 y 3. Además, el análisis de regresión ordinal confirmó la relevancia de las variaciones longitudinales de la FA del EsCC para explicar parcialmente la evolución de los pacientes tras el TCE. A pesar de que la RoCC fue la porción del CC con las modificaciones de las características del DTI más marcadas y que, como describimos durante el trabajo 3, los valores de FA durante la fase subaguda precoz presentaron los índices de correlación y discriminación de mala evolución mejores, durante el análisis longitudinal hemos comprobado cómo la recuperación parcial del valor de RD en las porciones más posteriores del CC (CuCC y EsCC) diferencia mejor los pacientes que presentaron evoluciones desfavorables. Probablemente, los mecanismos de iniciación y progresión hacia LAT secundaria continúan siendo proporcionales a la intensidad de la lesión mecánica directa inicial debida a las fuerzas de aceleración angular aplicadas sobre el cráneo.

Tras haber revisado también la literatura existente al respecto del análisis longitudinal de las características del DTI del CC, de nuevo, nos centraremos en los estudios que han empleado la metodología ROI y hayan analizado la asociación entre los datos obtenidos del DTI y la evolución a través de la escala de GOSE o pruebas neuropsicológicas. A pesar de las limitaciones de estos estudios al respecto del número y selección de pacientes, tiempo transcurrido desde el TCE, características técnicas de la adquisición y manejo de los datos del DTI, casi todos los artículos publicados describen un descenso progresivo del valor de FA a lo largo del tiempo con alguna excepción como detallamos a continuación.

Greenberg(314) fue uno de los primeros autores en realizar el análisis longitudinal de la FA. En este estudio se comparan las características del DTI de 6 ROIs entre la RM basal (realizada a los 4.5 meses del TCE de media) y una segunda RM realizada en la fase crónica (29.3 meses de media) de 13 pacientes con TCE de los tres tipos de gravedad. Detectaron descensos progresivos de la FA en la sustancia blanca periventricular frontal y temporal pero no encontraron modificaciones significativas del valor de FA del CC. Probablemente estos resultados se deben al escaso número de pacientes, incluir pacientes con TCE leve y el tiempo de

adquisición de la RM basal en la fase subaguda tardía. Además, no se estudiaron otras variables del DTI ni se realizó ningún análisis sobre la relación de estos hallazgos con la evolución de los pacientes. Kumar(315) esta vez evaluó a 38 pacientes con TCE moderado mediante una RM basal (5-14 días) y otra a los 6 meses tras el TCE y atendiendo a la clasificación según los hallazgos de RM convencional (no-LAT, LAT-hemorrágico, LAT-no hemorrágico). Se observaron en los tres subgrupos de pacientes valores menores de FA en el BACI y BPCI con respecto a los controles sanos en la fase aguda. Sólo en el subgrupo de LAT-hemorrágico se encontraron valores disminuidos de FA en la RoCC. No se detectaron diferencias en la MD en ninguno de los subgrupos. Estas alteraciones persistieron en la RM realizada a los 6 meses comparando a controles sanos y se asociaron con los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Interesantemente, los pacientes que no presentaron datos sugerentes de LAT en la RM inicial presentaron descensos de la FA e incrementos de la MD (desmielinización) significativos en la RoCC en el estudio control a los 6 meses. Estos resultados son consistentes con los encontrados en nuestro estudio sobre las limitaciones de la RM convencional. Sin embargo, la extensión de la afectación del CC a los 6 meses fue mayor en el subgrupo de pacientes con LAT-hemorrágica. No obstante, el análisis longitudinal de los cambios producidos entre un estudio y otro fue evaluado en otro trabajo del mismo grupo(316) en un subgrupo de sólo 16 pacientes a los que se les realizó un tercer estudio a los 24 meses del TCE. Describieron un incremento significativo (recuperación parcial del valor de FA) en el último estudio DTI sólo en la RoCC mientras que en el resto de las porciones del CC descubrieron descensos progresivos del valor de FA. También detectaron incrementos significativos de la RD sin cambios relevantes en la AD en el CuCC. En comparación con los controles sanos, los valores de FA, RD y MD persistieron alterados al final del periodo de estudio. Las características del DTI a los 6 y 24 meses demostraron asociación con algunas pruebas neuropsicológicas evaluadas en los mismos tiempos. Estos hallazgos no son congruentes del todo con nuestros resultados puesto que, aunque las modificaciones de los valores de FA, AD y RD fueron más notables en la RoCC con respecto a las otras dos porciones del CC, la tendencia hacia la recuperación fue la misma en las tres porciones. Sólo

se establecieron diferencias en este comportamiento cuando diferenciamos a los pacientes por su evolución.

Otro autor, Ljungqvist(317,318), evaluó la modificación temporal de las características del DTI del CC en una serie de pacientes con sospecha de LAT por la gravedad de la afectación del nivel de consciencia sin lesiones con efecto masa en el TC. En un primer artículo(317) incluyó a sólo 8 pacientes en los que evidenció una reducción de la FA del CC (sin cambios en el resto de parámetros del DTI) en la RM realizada en fase aguda (a los 11 días del TCE) en comparación con controles sanos. En la RM realizada a los 6 meses detectaron un descenso progresivo de la FA y, esta vez encontraron también incrementos de la MD y RD significativos con respecto a los sujetos sanos. Debido al pequeño tamaño muestral, el descenso de la FA y el incremento de la MD progresivos observados en el análisis longitudinal se explica por los resultados obtenidos en 4 pacientes que presentaron la evolución más desfavorable a los 6 meses del TCE. En un segundo trabajo(318), se incluyeron 15 pacientes a los que se les realizó la RM a los 6 y 12 meses tras el TCE. En este caso, comprobaron descenso de la FA e incremento de la MD en los dos periodos estudiados en comparación con controles sanos. El comportamiento de la MD fue hacia un incremento progresivo entre una fase y la otra mientras que el valor de la FA no experimentó cambios significativos. Además, en este trabajo se encontró relación entre los parámetros “estáticos” del DTI y la evolución desfavorable a los 6 meses del TCE.

Adnan(185) prestó atención a las características del DTI de las distintas porciones del fórnix (cuerpo, columnas y pilares). Estudió a 38 pacientes con TCE moderado-grave mediante un estudio basal en la fase subaguda tardía (5 meses tras TCE de media) y un estudio control en la fase crónica (30 meses tras TCE de media). Los resultados demostraron reducciones progresivas del valor de la FA de todas las porciones del fórnix entre el primer y segundo estudio. Sin embargo, en este estudio no dispusieron de grupo control sano para realizar comparaciones. Edlow(180), estudió a 11 pacientes muy heterogéneos incluyendo pacientes con TCE leve “complicado” y TCE graves. Además, se emplearon protocolos distintos de DTI en cuanto al número de direcciones entre los distintos pacientes y entre los diferentes estudios de un mismo paciente. A pesar de estas limitaciones,

describieron descensos del valor de la FA en la RoCC y el FLI desde la fase aguda (< 7 días tras el TCE) al periodo subagudo definido como el momento previo al alta del centro de rehabilitación. Estudiaron la asociación entre los valores de FA en la fase aguda y subaguda y la puntuación en la escalar DRS (*Disability Rating Scale*) encontrando resultados opuestos según el haz de SB estudiado. Los valores de asociación más consistentes se encontraron para la FA del EsCC en el periodo subagudo. En el trabajo de Ljungqvist ni en el de Edlow han estudiado el valor del análisis longitudinal de los cambios de las características del DTI con la evolución de los pacientes como nosotros hemos realizado en esta tesis.

Aun no siguiendo la misma metodología, los estudios sobre el análisis longitudinal del DTI basados en la metodología VBA con (179,183,186) o sin (181,182,184) dibujar ROIs sobre los mapas normalizados o Tractografía (319–321) han ofrecido resultados similares a los expuestos. Hemos descartado el estudio de Warner por no haber realizado el análisis de las diferencias de las características del DTI entre los estudios. La mayoría de los autores describen un descenso progresivo de la FA cuando comparan los estudios de seguimiento con el basal. Esta reducción de FA se puede acompañar de incrementos de la RD(179,182,186) y/o MD(184,186,319) dependiendo de los autores. El estudio de Pérez y colaboradores(181) tiene la peculiaridad de haber estudiado una serie de 13 pacientes con TCE moderado-grave durante la fase hiperaguda y crónica tras TCE. Encontraron que los valores de FA y AD fueron inferiores en el segundo estudio (7 meses de media tras TCE) con respecto al estudio basal (media de 1.1 día tras TCE) probablemente debido a que en el primer estudio el edema cerebral predomina y la lesión axonal aún no se ha hecho visible (no hay caída del valor de FA o AD e incluso se pueden encontrar incrementados). Al contrario de lo propuesto por nuestros resultados, para estos autores el valor de RD es mejor marcador de LAT durante la fase hiperaguda y la AD en el caso de la fase crónica.

Una excepción a estos resultados sobre la caída progresiva del valor de FA son los descritos en nuestra serie y los estudios previos de Pal(320) y Sidaros(183). A través del análisis por tractografía, Pal(320) describió la recuperación parcial en el estudio realizado a los 6 meses tras el TCE de algunos índices del DTI que se encontraron alterados en la fase aguda (< 7 días). Sidaros(183) evaluó a 30

pacientes con TCE grave mediante dos estudios secuenciales de DTI en la fase subaguda (8 semanas) y crónica (12 meses) mediante la metodología VBA con trazos de ROI sobre los mapas normalizados. Encontraron que en los pacientes con evolución favorable se produjo una mejoría en los valores de FA debido al incremento de la AD en la capsula interna y centro semioval. Sin embargo, en los pacientes con evolución desfavorable, la FA permaneció disminuida en los pedúnculos cerebrales y el CC. Aunque estos resultados se asemejan a los encontrados en nuestra serie, estos autores no han explorado los cambios en la situación neurológica entre los distintos periodos de tiempo y su relación con el cambio de los parámetros del DTI.

Teniendo en cuenta las evidencias proporcionadas por los estudios en animales(161) y los resultados obtenidos de nuestro análisis longitudinal de las características del DTI en nuestra amplia cohorte de pacientes podemos considerar que la recuperación de la FA es posible debido a una lesión incompleta del axón. Nosotros hemos detectado incrementos significativos del valor de FA debido a la recuperación parcial del valor de FA entre el periodo 1 y 2 sin acompañarse de cambios relevantes en el valor de RD. Más tardíamente, se evidenció una reducción del valor de RD adicional al incremento de AD entre el periodo 1 y 3. Una posible interpretación a estos datos es que si las fuerzas de estiramiento generadas durante el traumatismo no son lo suficientemente intensas como para ocasionar la disrupción mecánica directa del axón, la cascada de procesos bioquímicos que se inicia pueden evolucionar hacia la axonotomía secundaria o a la recuperación de la integridad y función del axón. Independientemente del proceso que siga, parece que todos ellos se caracterizan por el descenso de la difusión de las moléculas de agua y por tanto del valor de la FA en comparación con los sujetos sanos en todos los periodos estudiados, al menos hasta pasados 12 meses del TCE. El proceso de remielinización parece ser más tardío según nuestros hallazgos, pero la estimación de este proceso a través del comportamiento de la RD, especialmente la correspondiente al CuCC y EsCC proporcionó información muy útil para discriminar los pacientes en función de su evolución clínica. Además, en nuestra serie de pacientes el valor de FA y RD del CuCC permaneció más alterado que en las otras dos porciones al final del

seguimiento. Esta diferencia se puede explicar si consideramos que, a parte de la susceptibilidad de este haz a sufrir LAT primaria o diferida, su integridad es también una representación indirecta de la degeneración Walleriana de las áreas corticales y SB hemisférica que relaciona.

Conclusiones

Las principales conclusiones de esta tesis han sido las siguientes:

1. Hemos confirmado que el perfil epidemiológico y clínico del paciente con TCE grave atendido en nuestro centro ha experimentado un cambio significativo durante el periodo estudiado (1987-2012). Este cambio del perfil descrito es semejante al descrito en otros países de nuestro entorno (UE).
2. A pesar de las diferencias existentes entre las poblaciones de desarrollo y validación, se ha comprobado la validez externa de los modelos IMPACT y "CRASH refitted" para predecir mortalidad y pronóstico desfavorable a los 6 meses del TCE en nuestra cohorte de pacientes con TCE moderado-grave.
3. En general ambos modelos son válidos, aunque el modelo IMPACT Extended demostró los valores superiores de AUC y R2 además de la puntuación de Brier inferior. Sin embargo, de acuerdo con las medidas de calibración (intersecciones y pendientes de la curva), el mejor modelo fue el "CRASH refitted" CT para mortalidad.
4. La secuencia DTI realizada en la fase subaguda temprana tras el TCE es una herramienta útil para caracterizar la afectación de la integridad de la sustancia blanca de los pacientes con TCE grave y moderado habiéndose detectado un descenso significativo de la mediana de FA en prácticamente todos los haces de SB estudiados en comparación a los valores obtenidos en controles sanos.
5. Se han comprobado las limitaciones de la información ofrecida por la RM convencional para caracterizar la extensión de la LAT.
6. El análisis longitudinal de los datos del DTI del CC ha demostrado que los cambios dinámicos en la integridad del CC existen.
7. Las características estáticas del DTI y las modificaciones temporales de las mismas han demostrado su utilidad para diferenciar a los pacientes en función de su evolución neurológica a largo plazo.

Anexos

ANEXO I: Estudios poblacionales sobre la epidemiología del TCE.

Autor (año de publicación)	Periodo de estudio	Población de estudio	Definición TCE	Gravedad	Datos demográficos y mecanismo TCE	Incidencia (por cada 100.000 hab)	Mortalidad (por cada 100.000 hab)	Tasa de letalidad (%)
Kannus (1999)	1970-1995	Finlandia. > 60 años. mecanismo caídas	ICD 8, ICD 9	Graves	Edad media: 69.6 (1970); 75 (1995) H:M desconocido Caídas únicamente	85 (1970); 144 (1995)	No descrita	No descrita
Steudel (2005)	1972-1998	Alemania	ICD 9, ICD 10	Todos	No descritos	337 TCE grave: 33.5	27.2 (1972); 9 (2000)	No descrita
Jennet (1981)	1974-1975	UK	Clínica	Todos	No descritos	270-313	10.5-10.9 (1972); 9.2-9.3 (1976)	No descrita
Engberg (1998)	1979-1993	Dinamarca. <14 años	ICD 8	Todos	58% hombres Edad media y mecanismo no descritos	430 (1979); 240 (1993)	H 7.4 y M 4.2 en 1979-1981 H 4.4 y M 3.1 en 1991-1993	1.4
Engberg (2001)	1979-1996	Dinamarca	ICD 8, ICD 10	Todos	2.12:1 Edad media y mecanismo no descritos	265 (1979-1981); 157 (1991-1993)	14.68 (1979-1981) 10.67 (1991-1993)	30
Mauritz (2014)	1980-2012	Austria	ICD 9, ICD 10	Fallecidos	2.2:1 Edad media no descrita Mecanismo: T>C>S	No descrita	28.1 (1980-1984) 11.8 (2010-2012)	No descrita
Brazinova (2014)	1980-2012	Austria. >65 años	ICD 9, ICD 10	Fallecidos	61% hombres Edad media no descrita Mecanismo: C 48%, T 22%, S 17%	No descrita	40	No descrita
Majdan (2014)	1980-2012	Austria. <19 años	ICD 9, ICD 10	Fallecidos	75% hombres Edad media no descrita Mecanismo: T 78%, C 8%	No descrita	76 (1980); 5 (2012)	No descrita

Servadei (1985)	1981-1982	República de San Marino	Clínica	Todos	67.2% hombres Edad media: 26.7 Mecanismo no descrito	694	No descrita	No descrita
Williamson (2002)	1986-1995	Escocia, <14 años	Clínica, ICD 9	Fallecidos	64% hombres; 1.7:1 Edad media no descrita Mecanismo: T 72%, C 11%	No descrita	4.1-1.8	No descrita
Hartholt (2011)	1986-2008	Holanda, >65 años, mecanismo caídas	ICD 9	Graves	Edad media no descrita 40% hombres Caídas únicamente	TCE grave: 53.1 (1986); 119.3 (2008)	No descrita	No descrita
Sundstrom (2007)	1987-2001	Dinamarca, Finlandia, Suecia y Noruega	ICD 8, ICD 9, ICD 10	Fallecidos	Edad media variable según país, género y año Razón H:M y mecanismo no descritos	No descrita	12.6	No descrita
Kleiven (2003)	1987-2000	Suecia	ICD 9, ICD 10	Todos	2:1 Edad media no descrita Mecanismo: C > T	259	No descrita	No descrita
Alaranta (2000)	1991-1995	Finlandia	ICD 9	Todos	58.7% hombres Mecanismo: C 61%, T 26% Edad media no descrita	99.5 (1991); 99 (1995)	No descrita	No descrita
Koskinen (2008)	1991-2005	Finlandia	ICD 9, ICD 10	Todos	59.2% hombres Mecanismo: C 51.8%, T 16.6%, V 2.9% Edad media no descrita	101	18.3	5.1

Shivaji (2014)	1998-2009	Escocia	ICD 10	Todos	70% hombres Mecanismo: C 47%. V 18% Edad media no descrita	Hombres 446.4 Mujeres 194.8	No descrita	No descrita
Pérez (2012)	2000-2009	España	ICD 9, ISS	Todos	Edad media no descrita 2:7:1 Mecanismo: T	47.26	No descrita	No descrita
Dias (2014)	2000-2010	Portugal, >18 años	ICD 9	Todos	Edad media: 57.9 64.1% hombres: 1.8:1 Mecanismo: C 57%. T 29%	No descrita	No descrita	8.7
Walder (2013)	2007-2010	Suiza, >16 años	AlS Head	Graves	Edad (mediana): 55 74.2% hombres Mecanismo: C 52.6%, T 31.6%	TCE grave: 10.58	No descrita	30.2 (a los 14 días)
Mauritz (2014)	2009-2011	Austria	ICD 10	Todos	Edad media: 44.5 58.3% hombres Mecanismo: T 6.8% (81% desconocido)	303	11	3.6
Andelic (2012)	2009-2010	Noruega, >16 años	ICD 10, GCS	Graves	Edad media: 46.7 77% hombres Mecanismo: C 50%. T 40%	TCE grave: 5.2 (2009); 4.1 (2010)	No descrita	29
Scholtzen (2014)	2010-2012	Holanda	ICD 9	Todos	Mecanismo: D 48%, T 33.4%, S: 8.2% Edad media y razón H:M desconocida	213.6	No descrita	No descrita

T: tráfico, C: caídas, V: violencia, D: accidente en domicilio, S: Suicidio, H: hombres, M: mujeres

Anexo II: Clasificaciones de los hallazgos en la TC cerebral.

A) Clasificación de Marshall

Tipo	Definición
I	No evidencia de patología intracraneal en el TC
II	Cisternas basales preservadas y desplazamiento de la línea media $<5\text{mm}$ y/o ausencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$
III	Cisternas basales comprimidas o ausentes, desplazamiento de la línea media $<5\text{mm}$ y ausencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$
IV	Desplazamiento de la línea media $\geq 5\text{mm}$ en ausencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$
V	Cualquier lesión masa que haya requerido su evacuación
VI	Presencia de lesiones focales de volumen $\geq 25\text{cm}^3$ que no hayan sido evacuadas

B) Clasificación de Rotterdam

Hallazgos del TC	Puntuación
Estado cisternas basales	
Preservadas	0
Comprimidas	1
Ausentes	2
Desplazamiento de la línea media	
0-5 mm	0
> 5 mm	1
Hematoma epidural	
Presente	0
Ausente	1

Hemorragia subaracnoidea o intraventricular	
Ausente	0
Presente	1
Punto sumatorio	1

C) Clasificación de Helsinki

Hallazgos del TC	Puntuación
Tipo de lesión masa	
Hematoma epidural	-3
Hematoma subdural	2
Hematoma intracerebral	2
Volumen lesión masa > 25cm ³	2
Hemorragia intraventricular	3
Estado cisternas basales	
Preservadas	0
Comprimidas	1
Ausentes	5

Anexo III: Clasificaciones de los hallazgos LAT en la RM cerebral convencional.

A) Clasificación de Gentry (Gentry 1988)

Grado	Descripción hallazgos
I	Lesiones en sustancia blanca lobar
II	Lesiones en cuerpo calloso
III	Lesiones en porción dorsolateral del tronco

B) Clasificación de Firsching (Firsching 2001)

Grado	Descripción hallazgos
I	Lesiones supratentoriales
II	Lesión unilateral en tronco a cualquier nivel
III	Lesión bilateral en mesencéfalo
IV	Lesión bilateral en puente

Anexo IV: Pros y contras de la secuencia DTI.

Pros	Contras
<ul style="list-style-type: none"> -Evaluación in vivo de la SB -Método simple para resumir datos complejos -Visualización de la mayoría de haces de SB -Sensibilidad a alteraciones en la micro- y macroestructura del tejido -Proporciona medidas cuantitativas -No invasiva -Adquisición en un tiempo relativamente corto de tiempo (<10min) -Complementa a la RM convencional 	<ul style="list-style-type: none"> -Se basa en un modelo super simplificado -No es específica para caracterizar un única microestructura (contenido de mielina, densidad de axones) -No discrimina axones con distintas direcciones contenidos en un mismo <i>voxel</i> (<i>crossing fibers</i>) -Depende de la calidad de las imágenes DWI obtenidas -Resolución espacial limitada -Depende de los parámetros de adquisición de las imágenes DWI -Las distintas medidas cuantitativas se ven influenciadas por factores no biológicos -Las máquinas tienen distintos protocolos de adquisición de imágenes lo cual dificulta la reproducir y estandarizar de los resultados -La interpretación de los resultados es usuario dependiente.

Anexo V: Ventajas e inconvenientes de los distintos métodos de análisis del DTI.

Tipo de análisis	Ventajas	Inconvenientes
Histograma	<p>No requiere conocimiento previo sobre la región anatómica afectadas por la patología a estudio</p> <p>Muy poco observador dependiente</p> <p>Rápido</p> <p>Admite pocas pruebas estadísticas</p>	<p>Se pierde información regional diferencial</p> <p>Sujeto a problemas por volumen parcial</p> <p>Depende de la calidad de los parámetros para reproducir la tractografía del cerebro completo</p>
ROI	<p>Información regional</p> <p>Delineación manual o semiautomática sobre imágenes poco procesadas</p> <p>Menos dependiente de los parámetros seleccionados</p>	<p>Tiempo de análisis elevado</p> <p>Exige una hipótesis previa sobre la localización anatómica afecta en la patología a estudio</p> <p>Variabilidad inter- e intraobservador</p> <p>Definición ROI (número, forma, área)</p> <p>A mayor número de ROIs, más complejos son los test estadísticos</p> <p>Sesgos producidos por dibujar ROIs sobre mapas de colores</p> <p>Excluido del análisis las zonas que no son incluidas en ningún ROI</p>

VBA	<p>Análisis voxel a voxel</p> <p>Poca variabilidad inter- e intraobservador</p> <p>Se incluyen todas las regiones anatómicas, y por tanto, no requiere una hipótesis previa sobre la región afectada en la patología a estudio</p>	<p>Falsos positivos</p> <p>El análisis voxel a voxel no es anatómico</p> <p>Necesita una calidad de imagen muy elevada para evitar artefactos por las distorsiones que la patología puede generar en morfología del cerebro</p>
Tractografía	<p>Más fácilmente reproducible que el ROI (solo necesita 3 ROI, de inicio, terminación y de paso para generar el tracto)</p> <p>Más información regional que el Histograma</p> <p>Proporciona información sobre el tacto sin tener que estudiarlo corte a corte</p>	<p>Requiere una hipótesis previa sobre el tracto afectado por la patología</p> <p>Observador dependiente a la hora de trazar los ROIs manualmente y determinar los parámetros de reconstrucción (ángulo y FA)</p> <p>Si el número de tractos analizados es elevado se incrementa la complejidad de los test estadísticos</p> <p>Crossing fibers</p> <p>La propia patología puede afectar la validez de la reconstrucción del tracto</p>

Anexo VI: Escala GOSE.



Anexo VII: Características de los modelos pronósticos con validación externa que han sido desarrollados tras la publicación de las guías de la BTF.

	Pillai	Signorini	Signorini	Hukkelhoven	Steyerberg	Perel
Periodo de inclusión	1993-1998	1989-1991	1989-1991	1991-1994	1984-1997	1999-2004
Población de desarrollo	N=289 1 centro (India) GCS \leq 8 and only diffuse injury	N= 372 1 centro (UK) GCS \leq 12 o GCS $>$ 12 + ISS $>$ 15	N= 110 1 centro (UK) GCS \leq 12 o GCS $>$ 12 + ISS $>$ 15	N= 2269 Pacientes incluidos en 2 EC del Tirilazad (USA, UE, Canada, Israel) GCS $<$ 13	N= 8509 Pacientes incluidos en 11 estudios multicéntricos (8 EC y 3 observacionales) GCS $<$ 13	N=10008 Pacientes incluidos en 1 EC multicéntrico GCS $<$ 15 (6681 tienen GCS $<$ 13)
Factores pronósticos (FP)	ROC, componente motor del GCS y DLM	GCS, pupilas, ISS, hematoma en TC	GCS, pupilas, ISS, hematoma en TC, daño secundario en las primeras 72h	Edad, componente motor del GCS, pupilas, hipoxia, hipotensión, clasificación TC Marshall, presencia de HSA	<i>Core:</i> Edad, componente motor del GCS y pupilas <i>Extended:</i> se añade el daño secundario, clasificación de Marshall, presencia de HSA y HED <i>Lab:</i> se añade los valores de Hemoglobina y Glucosa	Basic: edad, GCS, MEI, pupilas CT: añade la presencia de petequias, compresión tercer ventrículo o cisternas basales, HSA, lesiones masa no evacuadas, DLM
Momento de recogida FP	No descrito	En el lugar del accidente o en la admisión	En el lugar del accidente o en la admisión y primeras 72h	En la admisión al hospital	En la admisión al hospital	En la admisión al hospital

			para el daño secundario			
Medidas de resultado	GOS 1-2 vs 3-5	GOS 1 vs 2-5	GOS 1 vs 2-5	GOS 1 vs 2-5 GOS 1-3 vs 4-5	GOS 1 vs 2-5 GOS 1-3 vs 4-5	GOS 1 vs 2-5 GOS 1-3 VS 4-5
Tiempo TCE-evaluación	Desarrollo: 1 m Validación: 6m	1 año	1 año	6 meses	6 meses	14 días para mortalidad y 6 meses para pronóstico desfavorable
Metodología desarrollo del modelo pronóstico	Regresión logística. <i>Forward Stepwise selection</i>	Regresión logística <i>Forward Stepwise selection</i>	Regresión logística. Backward stepwise selection	Regresión logística. Backward stepwise selection	<i>Proportional odds logistic regression</i> <i>Bootstrapping</i> (validación int)	Regresión logística Intro-selection <i>Bootstrapping</i> (validación int)
Manejo datos ausentes	Omisión	Omisión	Omisión	Imputación estadística	Imputación estadística	Omisión
Medidas de ajuste del modelo	S (75%) E (67%) VPP 50%	AUC 0.835 Tasa de error 15.2% Índice de Brier 0.1160 Hosmer-Lemeshow (p < 0.001)	No descrito	AUC. (0.83) Hosmer-Lemeshow (p = 0.05)	AUC 0.66 – 0.84 (se incrementa en 0.05 si se añaden variables del modelo extendido y laboratorio)	AUC > 0.8 Hosmer-Lemeshow (p = 0.03-0.7)
Validación externa	26 pacientes atendidos en el mismo centro entre 1999-2000	520 pacientes atendidos en el mismo centro entre 1991-1996	140 pacientes atendidos en el mismo centro entre 1991-1996	796 pacientes procedentes de dos estudios observacionales desarrollados en UE (EBIC y TCDB)	6681 pacientes procedentes del estudio CRASH	8509 pacientes procedentes del estudio IMPACT

Anexo VIII: Coeficientes de regresión logística e intersecciones de los subtipos del modelo IMPACT validado.

IMPACT Models						
	6-month Mortality			6-month Unfavorable Outcome		
	<i>Core</i>	<i>Extended</i>	<i>Lab</i>	<i>Core</i>	<i>Extended</i>	<i>Lab</i>
Intercept	-3.109	-3.787	-3.184	-2.644	-3.023	-2.470
Age	0.0342	0.0321	0.0204	0.0376	0.0332	0.0288
GCS motor=1	1.447	1.205	0.965	1.393	1.218	1.105
GCS motor=2	1.397	1.207	1.109	2.078	1.852	1.801
GCS motor=3	0.797	0.746	0.778	1.266	1.185	1.186
GCS motor=4	0.390	0.313	0.310	0.632	0.575	0.548
GCS motor=5/6	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
GCS motor=NA	0.522	0.425	0.462	0.885	0.837	0.059
Pupils=1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Pupils=2	0.514	0.334	0.090	0.592	0.442	0.201
Pupils=3	1.239	0.970	0.533	1.216	1.003	0.712
CT Class=1	-	Ref	Ref	-	Ref	Ref
CT Class=2	-	-0.298	-0.150	-	-0.530	-0.567
CT Class=3/4	-	0.774	0.715	-	0.543	0.508
CT Class=5/6	-	0.651	0.807	-	0.497	0.571
tSAH	-	0.606	0.740	-	0.567	0.666
EDH	-	0.379	-0.510	-	-0.572	-0.687
Hypoxia	-	0.237	0.360	-	0.316	0.396
Hypotension	-	0.667	0.366	-	0.614	0.440
Glucose (mmol/L)	-	-	-0.086	-	-	-0.092
Hemoglobin (g/dL)	-	-	0.097	-	-	0.085

GCS=Glasgow Coma Scale; CT Class=Marshall CT Classification; tSAH=traumatic subarachnoid hemorrhage; EDH=epidural hematoma; pupils=1: both pupils reactive; pupils=2: one pupil reactive; pupils=3: no pupil reactive; Ref, reference; -, not available.

Anexo IX: Coeficientes de regresión logística e intersecciones de los subtipos del modelo “CRASH refitted” validado.

CRASH models				
	14-day Mortality		6-month Unfavourable Outcome	
	<i>Basic</i>	<i>CT</i>	<i>Basic</i>	<i>CT</i>
Intercept	-2.19	-3.595	-1.356	-2.33
Age*	0.0399	0.0392	0.0614	0.0604
GCS motor=1	0.940	0.937	1.103	1.123
GCS motor=2	1.678	1.472	2.051	1.872
GCS motor=3	1.112	1.028	1.230	1.180
GCS motor=4	0.560	0.500	0.681	0.645
GCS motor=5/6	Ref	Ref	Ref	Ref
Pupils=1	Ref	Ref	Ref	Ref
Pupils=2	0.872	0.695	0.971	0.794
Pupils=3	1.737	1.576	1.717	1.550
MEI	0.210	0.209	0.459	0.467
CT Class=1	-	Ref	-	Ref
CT Class=2	-	0.996	-	0.724
CT Class=3/4	-	1.849	-	1.221
CT Class=5/6	-	1.661	-	1.264
tSAH	-	0.362	-	0.324

GCS=Glasgow Coma Scale; MEI=major extracranial injury; CT Class=Marshall CT Classification; tSAH=traumatic subarachnoid hemorrhage; pupils=1: both pupils reactive; pupils=2: one pupil reactive; pupils=3: no pupil reactive; Ref, reference; -, not available.

**The effect of age was modelled in the same way as in the original CRASH models: no association < 40 years, a linear association \geq 40 years*



NEUROCIRUGÍA

www.elsevier.es/neurocirugia



Investigación clínica

Evolución temporal en las características de la tomografía computarizada, presión intracraneal y tratamiento quirúrgico en el traumatismo craneal grave: análisis de la base de datos de los últimos 25 años en un servicio de neurocirugía



Pedro A. Gómez^{a,*}, Ana M. Castaño-León^a, David Lora^b, Santiago Cepeda^a y Alfonso Lagares^a

^a Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense (UCM), Madrid, España

^b Unidad de Investigación Clínica Unit, IMAS12-CIBERESP, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2016

Aceptado el 4 de noviembre de 2016

On-line el 19 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Trauma craneal grave

Tomografía computarizada

Craneotomía

Craniectomía descompresiva

Presión intracraneal

Guías clínicas

RESUMEN

Objetivo: Describir las características radiológicas, quirúrgicas y manejo de la presión intracraneal (PIC) de una cohorte de pacientes con traumatismo craneal grave (TCEG) ingresados en los últimos 25 años.

Métodos: Estudio observacional de una cohorte consecutiva de pacientes adultos (> 14 años) con TCEG cerrado (GCS \leq 8) admitidos en las primeras 48 h del TCEG en el Hospital 12 de Octubre entre 1987 y 2012. Se definieron las características radiológicas, los procedimientos quirúrgicos y las indicaciones de monitorización de la PIC y se compararon en los 3 periodos de tiempo (1987-1995, 1996-2004 y 2005-2014).

Resultados: Se apreció un aumento significativo del hematoma subdural mayor de 25 cc, de la desviación de la línea media y de la hemorragia subaracnoidea (HSA) en el último periodo de tiempo.

Fueron intervenidos 721 pacientes (39,4%); 585 (81,1%) en las primeras 12 h (cirugía precoz). El tratamiento quirúrgico disminuyó significativamente en el último periodo de tiempo, siendo la craniectomía descompresiva (CD) con la evacuación de una masa intracraneal el procedimiento más utilizado en el este periodo.

Se monitorizó la PIC en 1.049 pacientes (57,3%), con una frecuencia significativamente mayor en el segundo periodo, con una adherencia a las Guías del 64,4%. La PIC elevada incontrolable fue significativamente mayor en el primer periodo de tiempo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pagolopez@gmail.com (P.A. Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucir.2016.11.002>

1130-1473/© 2016 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Como consecuencia de los cambios epidemiológicos que se han apreciado en los pacientes con TCEG en los últimos 25 años, describimos un patrón diferente de lesión morfológica, como se puede apreciar por el cambio en la TC, lo que determina un cambio en la práctica clínica durante este periodo de observación.

© 2016 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Trends in computed tomography characteristics, intracranial pressure monitoring and surgical management in severe traumatic brain injury: Analysis of a data base of the past 25 years in a neurosurgery department

ABSTRACT

Keywords:

Severe traumatic brain injury
Computerized tomography
Craniotomy
Decompressive craniectomy
Intracranial pressure
Guidelines

Objective: To describe the radiological characteristics, surgical indications, procedures, and intracranial pressure monitoring of a representative cohort of severe traumatic brain injury (sTBI) cases collected over the past 25 years, and to analyse the changes that have occurred by dividing the period into 3 equal time periods.

Methods: An observational cohort study was conducted on consecutive adult patients (> 14 years of age) with severe closed TBI (Glasgow Coma Scale score [GCS] ≤ 8) who were admitted during the first 48 hours after injury to the Hospital 12 de Octubre from 1987 to 2012. The most relevant radiological findings, surgical procedures, and intracranial monitoring indications reported in the literature were defined and compared in 3 equal time periods (1987-1995, 1996-2004, and 2005-2014).

Results: A significant increase was observed in subdural haematomas with lesions over 25 cc, and midline shift in the last period of time. The incidence of subarachnoid haemorrhage increased significantly with time. There was a progression to a worse computed tomography (CT) classification from the initial CT scan in 33% of cases.

Surgery was performed on 721 (39.4%) patients. Early surgery (< 12 hours) was performed on 585 (81.1%) patients, with the most frequent being for extra-cerebral mass lesions (subdural and epidural haematomas), whereas delayed surgery (> 12 hours) was most frequently performed due to an intracerebral haematoma. Surgical treatment, both early and late was significantly lower with respect to the first time period. Decompressive craniectomy with evacuation of the mass lesion was the preferred procedure in the last time period.

Intracranial pressure monitoring (ICP) was carried out on 1049 (57.3%) patients, with a significantly higher frequency in the second period of time. There was adherence to Guidelines in 64.4% of cases. Elevated/uncontrolled ICP was more significant in the first time period.

Conclusions: As a result of the epidemiological changes seen in traumatic brain injury, a different pattern of morphological injury is described, as depicted in the CT, leading to a difference in practice during this period of observation.

© 2016 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El perfil epidemiológico y clínico de la cohorte de 1.830 pacientes con traumatismo craneal grave (TCEG) del Hospital 12 de Octubre se ha detallado en una publicación previa¹. En esta segunda parte describimos la tendencia en los hallazgos de la tomografía computarizada (TC), indicaciones de la monitorización de la presión intracraneal (PIC) y tratamiento quirúrgico a lo largo de los últimos 25 años, divididos en los 3 periodos de tiempo establecidos.

La Escala de Glasgow (Glasgow Coma Scale [GCS]) es hoy día esencial en la clasificación de los pacientes con un TCEG, pero

ha ido perdiendo fiabilidad a la hora de evaluar la gravedad del trauma debido principalmente a la cada vez más frecuente utilización precoz de sedación, intubación y ventilación en pacientes con TCEG². La TC aporta información esencial del diagnóstico de la lesión estructural producida tras una TCEG y la necesidad de realizar una intervención quirúrgica o monitorización de la PIC, por lo que ha ido adquiriendo una mayor relevancia en la clasificación y pronóstico de estos pacientes.

En 1991, Marshall et al.³ introdujeron una clasificación de la TC basada en la experiencia del *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB), agrupando pacientes con TCEG de acuerdo con determinadas características de la TC. El fin de esta clasificación era descriptivo, y desde entonces se ha convertido en el

estándar utilizado en la evaluación y en el pronóstico final de estos pacientes. Hoy día es la más utilizada en los estudios de TCEG, ya que describe adecuadamente la lesión estructural; sin embargo, presenta alguna dificultad de interpretación: no describe el tipo de lesión, no evalúa la hemorragia subaracnoidea (HSA) ni tampoco aporta un claro criterio en la indicación quirúrgica^{2,4-12}. Además, esta clasificación no tiene una base fisiopatológica. Maas⁹ mostró que puede ser preferible utilizar los hallazgos individuales de la TC a la clasificación de Marshall con fines pronósticos o bien una combinación de ambos¹⁰.

Una de las complicaciones más importantes del TCEG es el desarrollo de un hematoma intracraneal, que aparece en una proporción importante de pacientes^{13,14}. A pesar de esto, no existe una clara indicación del momento de la cirugía¹⁵, ni tampoco en el procedimiento a realizar para evacuar el hematoma. En los últimos años ha resurgido el interés por la craniectomía descompresiva (CD), si bien todavía no está considerado como el protocolo estándar¹⁶.

Aunque las indicaciones de la monitorización de la PIC están bien especificadas desde hace décadas y recomendadas en las Guías de la Brain Trauma Foundation (BTF)^{17,18}, no hay suficientes trabajos prospectivos aleatorizados que demuestren una mejor evolución en los pacientes monitorizados que reciben un tratamiento estándar para controlar la elevación de la PIC, por lo que todavía existe una gran variabilidad en la indicación de la monitorización de la PIC, incluso dentro de un mismo hospital. Recientemente, un estudio aleatorizado no ha encontrado diferencias significativas en el resultado final entre pacientes monitorizados y no monitorizados¹⁹, lo que generó una gran controversia²⁰. Otro estudio que compara 2 cohortes de pacientes tratados en diferentes hospitales²¹, uno con monitorización y otro sin ella, no demostró mejoría en la evolución final en los pacientes que sobrevivieron más de 24 h. El estudio del European Brain Injury Consortium (EBIC)^{2,22} mostró que la frecuencia de la monitorización de la PIC en Europa era del 37% (5-53%), siendo esta frecuencia más elevada en Estados Unidos²³.

Objetivo

Describir la tendencia de las características de la TC, del tratamiento quirúrgico, de la frecuencia y adherencia a la guías de monitorización de la PIC en una cohorte representativa de pacientes con TCEG ingresados en un único centro en los últimos 25 años, dividido en 3 periodos de tiempo (1987-1995, 1996-2004 y 2005-2012).

Métodos

Los criterios de admisión y las características epidemiológicas y clínicas de esta población ya han sido publicados¹. Resumiendo, la base de datos del Hospital 12 de Octubre contiene pacientes adultos (≥ 15 años) admitidos en las primeras 48 h del trauma, tras sufrir un TCEG cerrado (GCS ≤ 8 tras resucitación no quirúrgica o deterioro a esta puntuación en 48 h). Se excluyen los pacientes con gran inestabilidad hemodinámica, que impide el traslado al área radiológica y que fallecen

precozmente, o bien los que ingresan intubados con una TC normal o con mínimas lesiones y que al retirar la sedación obedecen órdenes en las primeras horas.

Características radiológicas (daño estructural)

Todos los pacientes tienen una TC inmediata realizada tras resucitación y estabilización. En raras ocasiones la TC inicial está realizada en el hospital de referencia. Los hallazgos se clasificaron de la siguiente forma:

1. Clasificación de Marshall (Traumatic Coma Data Bank [TCDB])³: TC I (normal), TC II (difusa), TC III (swelling), TC IV (swelling con desplazamiento), TC V (masa evacuada) y TC VI (masa no evacuada).
2. Tipo de lesión en la TC^{4,6,7,9,10}:
 - a. Hemorragia subaracnoidea traumática (HSA). Se definió como la presencia de sangre en cualquier cantidad en el espacio subaracnoideo de la convexidad o de la base.
 - b. Hemorragia intraventricular (HIV). Cualquier cantidad de sangre intraventricular.
 - c. Cisternas basales. Se categorizaron en 2 grupos: normales y comprimidas o ausentes.
 - d. Desviación de la línea media en mm. También se categorizó en ≤ 5 mm versus > 5 mm.
 - e. Presencia, tipo, multiplicidad y asociaciones de las lesiones masa. Hematoma epidural (HED), hematoma subdural (HSD) y hematoma intracerebral (HIC), agrupándose en este último las contusiones y los hematomas puros. El volumen individual de la lesión se calculó según la fórmula $(A \times B \times C/2)$ ^{24,25}, y el volumen total se categorizó en 2 grupos: ≤ 25 cc y > 25 cc.

Tomografía computarizada de control

Se realizó en todos los pacientes, excepto en los que fallecieron precozmente debido a la gravedad del trauma inicial (338 pacientes [18,5%]), por lo que quedan 1.492 pacientes con TC de control. Si los pacientes estaban respiratoria y hemodinámicamente estables, se realizaron controles entre las 6-48 h del trauma dependiendo del tiempo de admisión, del tipo de lesión y del procedimiento quirúrgico realizado. Todos los pacientes intervenidos tuvieron una TC realizada inmediatamente tras la cirugía. Además, se practicó en cualquier momento ante una elevación de la PIC o un deterioro clínico. Para definir el cambio en la patología intracraneal, si la hubiera, definimos como el «peor TC» a aquel con el peor pronóstico según la clasificación de la TCDB, considerándose este como el «TC final» en los 10 primeros días^{8,26}.

Tratamiento médico

Este estudio no está diseñado para valorar la eficacia del tratamiento médico en la evolución final o en la PIC, por lo que no incluimos variables terapéuticas en nuestro estudio. Como regla general, todos los pacientes ingresaron directamente en una UCI dedicada exclusivamente al tratamiento de los pacientes traumatizados y fueron tratados uniformemente de acuerdo con protocolos internacionales^{17,27}, incluyendo ventilación, monitorización hemodinámica y PIC, con reducción de

la PIC si esta supera los 20-25 mmHg y mantenimiento de una presión de perfusión adecuada. Este tratamiento médico se mantuvo hasta normalización de los niveles de la PIC durante 24/48 h y ausencia de efecto masa en la TC control.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se realizó tras estabilización hemodinámica y con un adecuado estudio de coagulación. Se consideró cirugía precoz la realizada en las primeras 12 h del trauma y tardía si fue intervenido posteriormente, aunque puede haber pacientes intervenidos en ambos periodos. Las indicaciones generales para la cirugía fueron similares a las recomendadas en las guías^{14,24}: a) deterioro clínico; b) hematoma (> 25-30 cc) con desviación de la línea media > 5 mm y obliteración de las cisternas basales o III ventrículo, y c) PIC elevada o no controlada médicamente.

Clasificamos el procedimiento quirúrgico realizado en 3 grupos: a) craneotomía con evacuación del hematoma; b) CD con retirada del hueso y evacuación del hematoma, con el fin de aumentar el volumen de la cavidad craneal, procedimiento que se realizó tanto para la evacuación primaria del hematoma (CD primaria) como para controlar una elevación de la PIC que no responde a tratamiento médico (CD secundaria), y c) otros procedimientos tales como trépanos, elevaciones de fragmentos hundidos, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, etc. No fue considerado tratamiento quirúrgico si solo se colocó el sensor de la PIC.

Monitorización de la presión intracraneal

En los primeros años (1987-1991) se realizó con un catéter intraventricular; tras la introducción de los transductores de presión intraparenquimatosos (Camino Laboratories, Integra, EE. UU.) la gran mayoría de los pacientes fueron monitorizados con este dispositivo. Se monitorizaron 1.049 (57,3%) pacientes; los no monitorizados (781 [42,7%]) fueron generalmente aquellos con una grave lesión en la TC inicial y una mala situación neurológica (midriasis bilateral o ausencia de respuesta motora tras resucitación) que fueron considerados «no-recuperables». Por otro lado, los pacientes con una TC inicial con una lesión difusa, sin efecto masa ni en ese primer TC ni en la TC de control, o en HED puros operados en los que no había desviación significativa de la línea media, tampoco fueron monitorizados.

El sensor de la PIC se colocó en el hemisferio más afectado, en las primeras 24 h en todos los pacientes y siempre tras un estudio de coagulación adecuado. Para el análisis de la PIC, clasificamos a esta en 3 grupos: a) no monitorización de la PIC; b) baja/controlada (PIC normal < 20 mmHg o controlada con tratamiento médico o quirúrgico), y c) PIC elevada y no controlable a pesar de tratamiento médico o quirúrgico.

Adherencia a las Guías¹⁷

Siguiendo las recomendaciones de las Guías BTF, la PIC se debe monitorizar a todos los pacientes «salvables» con un TCEG (GCS \leq 8 tras resucitación no quirúrgica en un periodo de 6 h después del trauma) y con un TC anormal. Si la TC fuera normal, estaría indicado monitorizar la PIC si se cumplen

2 o más premisas: edad > 40 años, puntuación motora 2-3 uni o bilateral, o presión arterial sistólica \leq 90 mmHg. Definimos adherencia a las Guías cuando se han cumplido estos criterios.

No existe un criterio estándar para definir pacientes «salvables», por lo que utilizamos la puntuación obtenida en un estudio previo para pronosticar mortalidad precoz (48 h)²⁸. Se excluyeron los pacientes con más del 80% de probabilidad de morir en los primeros 2 días, por lo que quedan 1.622 pacientes para este análisis.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar (DE) y las categóricas como frecuencias absolutas y relativas. La significación estadística de la comparación de proporciones fue determinada utilizando el test del chi-cuadrado o el de Fisher. El test de Cochran-Mantel-Haenszel se utilizó en las variables ordinales; por ejemplo, edad o periodos de tiempo. Las comparaciones de la distribución de los valores continuos (edad, momento TC, volumen) fueron realizadas utilizando el análisis de la varianza (ANOVA), con el valor de la p para test múltiples (Bonferroni).

Se realizó un estudio de regresión logística multivariable utilizando el método de eliminación hacia atrás con selección de $p=0,05$, para estimar la asociación entre los predictores (edad, periodo de tiempo, puntuación motora, deterioro clínico, estado cisternal, desviación línea media, HSA, HIV, tipo y volumen de la masa intracraneal) y las variables finales (cirugía, monitorización PIC y niveles PIC). Los resultados se muestran como OR con un intervalo de confianza (CI) del 95% y los valores de la p de los predictores.

Las variables independientes incluidas en el proceso de selección tuvieron correlaciones inferiores a 0,5. No se incluyeron interacciones en el proceso de selección. Para cuantificar la discriminación utilizamos el área bajo la curva (AUC)²⁹.

Todos los datos se generaron utilizando SPSS, versión 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Datos radiológicos

En el 95% de los pacientes la TC se realizó en las primeras 7 h y 45 min. El tiempo entre el trauma y la realización del primer TC se redujo de 4,1 h en el primer periodo, a 2,5 h en el segundo y a 2,4 h en el último ($p < 0,001$), mostrando una diferencia significativa entre el primer periodo y los otros dos ($p < 0,001$).

En la tabla 1 mostramos los hallazgos de la TC inicial (TCDB y tipo de lesión) en los 3 periodos. La TC fue normal (TCDB tipo I) solo en 45 pacientes (2,5%). Se apreció un aumento significativo de las lesiones de tipo difuso (TCDB tipo II), $p=0,001$, y una significativa menor frecuencia en las lesiones con edema (TCDB tipo III y IV, $p < 0,001$). Las lesiones tipo masa mostraron una reducción significativa en las evacuadas (TCDB tipo V, $p < 0,001$), pero con un aumento significativo en las no evacuadas (TCDB tipo VI, $p < 0,001$).

Tabla 1 – Relación entre la clasificación de la TC inicial Marshall (TCDB) y tipo de lesión intracerebral con los 3 periodos de tiempo

	1987-1995 (n = 746)	1996-2004 (n = 587)	2005-2012 (n = 497)	Total (n = 1830)	p
TC admisión (Marshall)					
Normal - tipo I	18 (2,4)	17 (2,9)	10 (2,0)	45 (2,5)	NS
Difusa - tipo II	259 (34,7)	251 (42,8)	219 (44,1)	729 (39,8)	0,001
«Swelling» - tipo III	146 (19,6)	115 (19,6)	57 (11,5)	318 (17,4)	< 0,001
Swelling&Efecto Masa- tipo IV	29 (3,9)	30 (5,1)	19 (3,8)	78 (4,3)	NS
Masa Evacuada - tipo V	272 (36,5)	146 (24,9)	117 (23,5)	535 (29,2)	< 0,001
Masa No Evacuada - tipo VI	22 (2,9)	28 (4,8)	75 (15,1)	125 (6,8)	< 0,001
Hallazgos TC					
Petequias	311 (41,7)	245 (41,7)	196 (39,4)	752 (41,1)	NS
HIV	221 (29,6)	206 (35,10)	210 (42,3)	637 (34,8)	< 0,001
tHSA	483 (64,7)	447 (76,1)	424 (85,3)	1354 (74,0)	< 0,001
Compresión cisternal	449 (60,2)	294 (50,1)	249 (50,1)	992 (54,2)	< 0,001
Desviación línea media > 5 mm	222 (29,8)	139 (23,7)	145 (29,2)	506 (27,7)	0,032
Media (mm)	3,6	3,0	4,1	3,5	0,003
Volumen total > 25 cc	226 (30,3)	135 (23)	181 (36,4)	542 (29,6)	< 0,001
Media (cc)	18,4	15,8	23,9	19,5	< 0,001
HIC	290 (38,9)	248 (42,2)	216 (43,5)	754 (41,2)	NS
Contusión focal	186 (24,9)	138 (23,5)	103 (20,7)	427 (23,3)	NS
Contusión múltiple unilateral	28 (3,8)	23 (3,9)	25 (5,0)	76 (4,2)	NS
Contusión múltiple bilateral	76 (10,2)	87 (14,8)	88 (17,7)	251 (13,7)	0,001
HED	107 (14,3)	95 (16,2)	89 (17,9)	291 (15,9)	NS
HSD	284 (38,1)	216 (36,8)	262 (52,7)	762 (41,6)	< 0,001
Total	746 (40,8)	587 (32,1)	497 (27,2)	1830	

HED: hematoma epidural; HIC: hematoma intracerebral; HIV: hemorragia intraventricular; HSA: hemorragia subaracnoidea; HSD: hematoma subdural; NS: no significativo.

La frecuencia de la HSA y de la HIV, habituales en las lesiones de tipo II, aumentaron significativamente ($p < 0,001$), si bien la frecuencia de las petequias fue constante. La compresión cisternal disminuyó significativamente ($p < 0,001$), aunque la desviación de la línea media ($p = 0,03$) y el volumen de la lesión superior a 25 cc aumentaron ($p < 0,001$). La frecuencia del HED y contusiones focales permaneció estable, pero la frecuencia del HSD ($p < 0,001$) y la de las contusiones múltiples bilaterales aumentaron ($p = 0,001$).

En la [figura 1](#) se muestra la frecuencia de los hematomas intracraneales únicos y combinados que aparecen en la TC inicial. En 545 (29,8%) de los pacientes no existieron

hematomas. El hematoma intracraneal único más frecuente fue el HSD, en 375 casos (20,5%), seguida por las contusiones (HIC) en 309 casos (17%) y, por último, los HED en 135 casos (7,4%). En 466 casos se apreció una combinación de lesiones; la más frecuente fue la asociación HSD con la HIC en 310 (16,9%) pacientes. Otras combinaciones fueron más infrecuentes.

En la [tabla 2](#) se muestran los hallazgos de la TC combinando la clasificación de Marshall y las características individuales de la TC. Entre los 535 pacientes con TCDB tipo V, 118 (22,1%) presentaron masas < 25 cc y 417 (77%) mayores. Se encontró una alta incidencia de HSA (74%), más frecuentemente asociada en pacientes con TCDB tipo III (87,7%) o TCDB tipo IV (89,7%).

No se realizó TC de control en 338 (18,5%) pacientes. En los 1.492 pacientes restantes se realizó al menos una TC de control en las primeras horas del ingreso. Se apreció un empeoramiento en la clasificación de Marshall en 492 pacientes (33%). En el primer periodo de tiempo este cambio se apreció en el 37,4%, en el segundo en el 28,8% y en el tercero en el 30,9% ($p = 0,006$). En la [figura 2](#) se muestra cómo empeora la TC inicial. De los 45 pacientes con una TC inicial normal (tipo I), 2 (4,4%) desarrollarán swelling y uno (2,2%) una masa evacuada. De los 729 pacientes con TCDB tipo II, 32 (4,4%) desarrollarán swelling y 106 (14,5%) una masa. De los 318 pacientes con TCDB tipo III, en 14 (4,4%) aumentará el swelling con desplazamiento de línea media y 78 (24,5%) desarrollarán una masa. De los 78 pacientes con TCDB tipo IV, 14 (17,9%) desarrollarán una masa. De los 535 con una TCDB tipo V, 71 (13,3%) desarrollarán swelling y 164 (30,7%), una nueva masa. De los 125 pacientes con TCDB tipo VI, 10 (8%) fueron intervenidos por aumento de la masa. Por lo tanto, en total 119 (6,5%) pacientes

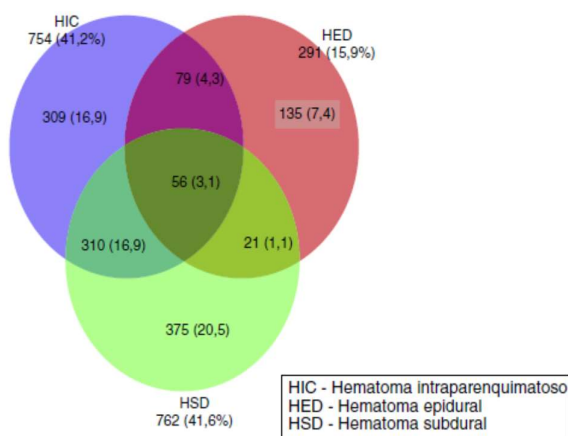
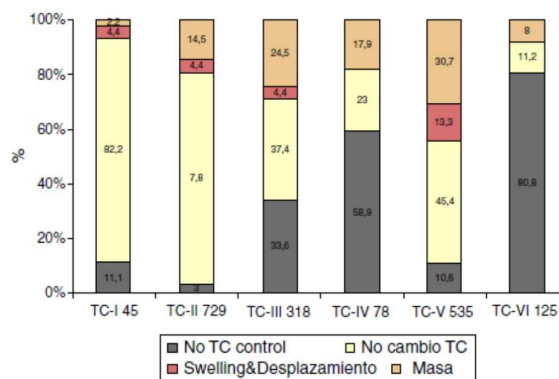


Figura 1 – Frecuencia de las lesiones intracraneales puras y combinadas en la TC inicial.

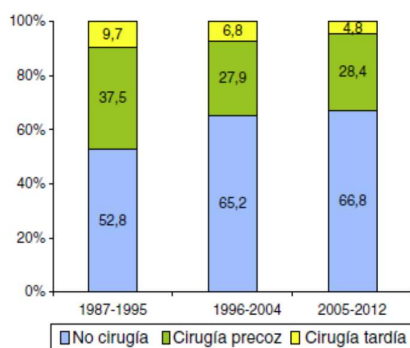
Tabla 2 – Asociación entre la TC inicial (TCDB) y hallazgos de la TC

Hallazgos TC	Clasificación TC (TCDB)						Total, n (%)
	I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)	IV, n (%)	V, n (%)	VI, n (%)	
HIV							
Ausente	45 (3,8)	435 (36,5)	183 (15,3)	49 (4,1)	413 (34,6)	68 (5,7)	1193 (65,2)
Presente	0	294 (46,2)	135 (21,2)	29 (4,6)	122 (19,2)	57 (8,9)	637 (34,8)
Cisternas							
Normal	45 (5,4)	729 (87)	0	0	51 (6,1)	13 (1,6)	838 (45,8)
Anormal	0	0	318 (32,1)	78 (7,9)	484 (48,8)	112 (11,3)	992 (54,2)
Desviación línea media > 5 mm							
Ausente	45 (3,4)	729 (55,1)	318 (24,0)	0	194 (14,7)	38 (2,9)	1324 (72,3)
Presente	0	0	0	78 (15,4)	341 (67,4)	87 (17,2)	506 (27,7)
HSA							
Ausente	45 (9,5)	203 (42,6)	39 (8,2)	8 (1,7)	161 (33,8)	20 (4,2)	476 (26)
Presente	0	526 (38,8)	279 (20,6)	70 (5,2)	374 (27,6)	105 (7,8)	1354 (74)
Volumen masa							
≤ 25 cc	45 (3,5)	729 (56,6)	318 (24,7)	78 (6,1)	118 (9,2)	0	1288 (70,4)
> 25 cc	0	0	0	0	417 (76,9)	125 (23,1)	542 (29,6)
Total	45 (2,5)	729 (39,8)	318 (17,4)	78 (4,3)	535 (29,2)	125 (6,8)	1830 (100)

HIV: hemorragia intraventricular; HSA: hemorragia subaracnoidea.

**Figura 2 – Modificación de la TC control (TCDB). Aumento del swelling y del volumen del hematoma.**

desarrollaron swelling con o sin desplazamiento de la línea media y 373 (20,4%) una nueva/aumento de la masa intracranial. De estos últimos, 260 (69,7%) fueron evacuadas y 113 (30,3%) no lo fueron.

**Figura 3 – Momento y número de procedimientos quirúrgicos en los 3 periodos de tiempo.**

Tratamiento quirúrgico

Los detalles de tratamiento quirúrgico se muestran en la figura 3. En total se intervinieron 721 pacientes (34,8%): 352 (47,2%) entre 1987-1995, 204 (34,8%) entre 1996-2004 y 165 (33,2%) entre 2005-2012. En total, se realizaron 851 intervenciones quirúrgicas: 597 (82,8%) pacientes fueron operados una vez, 118 (16,4%) 2 veces y 6 (0,8%) 3 veces. La frecuencia de la intervención quirúrgica disminuyó significativamente, tanto en la cirugía temprana como en la tardía, con respecto al primer periodo de tiempo (1987-1995). La cirugía precoz (en las primeras 12 h) se realizó en 585 (81,1%) pacientes: 280 (37,5%) en el primer periodo de tiempo, 164 (27,9%) en el segundo y 141 (28,4%) en el último. La cirugía se realizó más precozmente en el último periodo de tiempo (4,4, 4,2 y 3,5 h, $p=0,003$). En 136 pacientes (18,9%) la cirugía se realizó pasadas las 12 h (cirugía tardía), en 72 (9,7%) en el primer periodo, en 40 (6,8%) en el segundo y solo en 24 (4,8%) en el tercero.

En la figura 4 se muestra la variación que ha habido en el procedimiento quirúrgico realizado. La CD se realizó en 88 pacientes (25,0%) en el primer periodo, en 124 (61%) en el segundo y en 119 (72%) en el tercero ($p<0,001$). En total

Momento cirugía	N.º cirugías			Total
	1	2	3	
Cirugía precoz (< 12 h)	475	104	6	585
Cirugía tardía (> 12 h)	122	14	0	136
Total	597	118	6	721

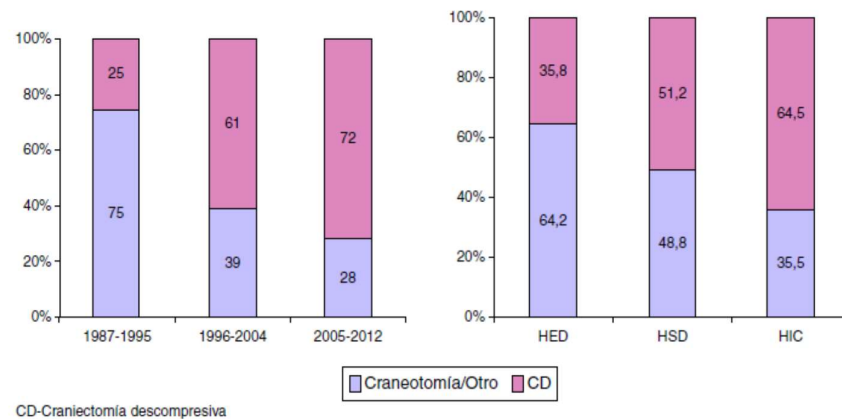


Figura 4 – Procedimiento quirúrgico realizado en los 3 periodos de tiempo y por tipo de hematoma evacuado.

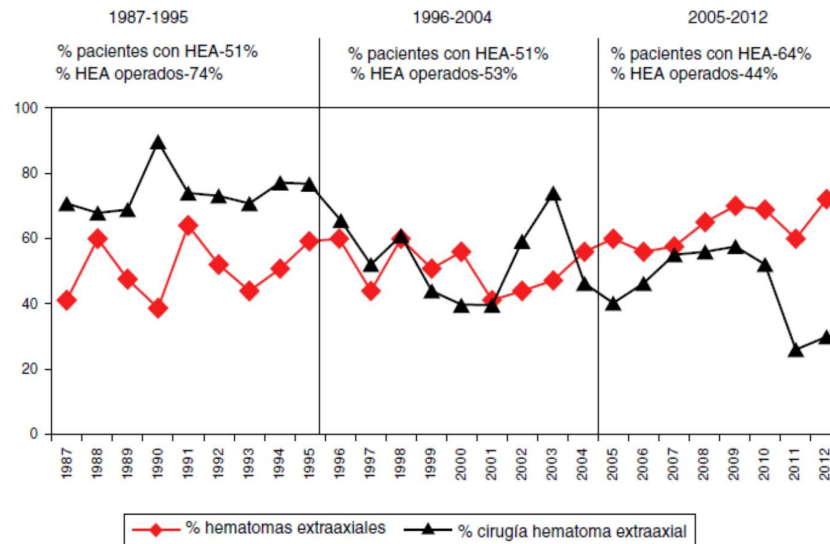


Figura 5 – Tendencia temporal de la cirugía en la evacuación de un hematoma extracerebral.

la CD se realizó como primer o segundo procedimiento en 331 pacientes (45,9%): 266 (36,9%) dentro de las primeras 12 h y en 65 (9,0%) pasadas 12 h. En 36 (10,9%) pacientes se realizaron 2 CD. De los 721 pacientes operados, 218 lo fueron por un HED, 259 por un HIC y 418 por un HSD (más de una lesión pudo haber sido evacuada en la cirugía o, en caso de reacumulación de la lesión, la misma lesión pudo ser evacuada en más de una ocasión). La cirugía precoz se realizó en 195 (89,4%) pacientes con HED, en 366 (87,5%) con HSD y en 182 (70,3%) con contusiones. Se practicó una CD en 78 (35,8%) de los pacientes con HED, en 214 (51,2%) pacientes con un HSD y en 167 (64,5%) con contusiones.

Entre los años 1987 y 2012 se apreció una disminución progresiva de los pacientes intervenidos por una lesión extracerebral (HED y HSD). Esta tendencia se muestra en la figura 5.

Monitorización de la presión intracraneal

En la figura 6 se muestra la frecuencia de monitorización de la PIC y su respuesta al tratamiento en los 3 periodos de tiempo.

Se monitorizaron 1.049 (57,3%) pacientes. En el primer periodo de tiempo, 399 (53,5%) fueron monitorizados vs. 347 (46,5%) que no lo fueron; en el segundo periodo, 384 (65,4%) vs. 203 (34,6%), y en el tercer periodo, 266 (53,5%) vs. 231 (46,5%). Fueron monitorizados significativamente más pacientes en el segundo periodo de tiempo ($p < 0,001$). La proporción de

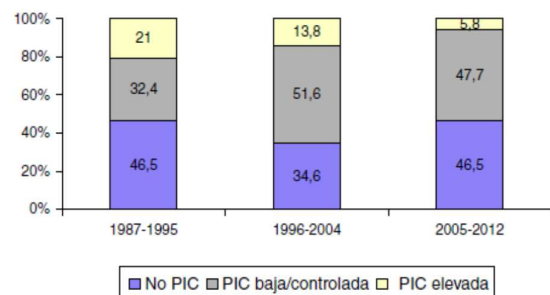


Figura 6 – Frecuencia de la monitorización y niveles de la PIC.

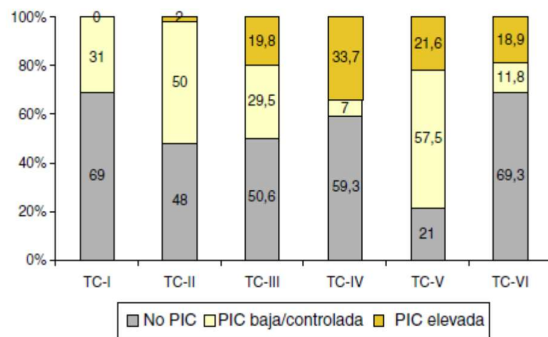


Figura 7 – Relación entre la TC final y niveles de la PIC.

pacientes con PIC elevada/incontrolable fue de 157 pacientes (21%) en el primer periodo versus 81 (13,3%) en el segundo y 29 (5,8%) en el tercero.

Las principales razones para no monitorizar a 781 (42,7%) pacientes fueron: a) edad: los pacientes no monitorizados tuvieron una edad más avanzada ($p < 0,001$); solo 25/156 (16%) pacientes mayores de 70 años fueron monitorizados; b) pacientes considerados no-salvables (muerte en 48 h): de los 781 pacientes no monitorizados, 284 (32,5%) murieron en los primeros 2 días, y c) lesiones difusas sin efecto masa en la TC inicial sin cambios en el control; únicamente se monitorizaron 53,2% de los pacientes con TCDB I o II.

De los 1.035 pacientes con TC anormal monitorizados, 557 (54%) tuvieron elevaciones de la PIC. En la figura 7 se muestra la relación entre la TC final y la respuesta a la PIC y, como se puede apreciar, la mayor incidencia de pacientes no monitorizados pertenecen a las categorías I, IV y VI, siendo la TCDB tipo IV la más asociada a PIC elevada/no controlada.

En la figura 8 se muestra la frecuencia de monitorización por año y la adherencia a las Guías BTF. Si excluimos los casos «no-salvables», que presentan una probabilidad de fallecimiento precoz en 48 h $> 80\%$ (1.622 pacientes), la adherencia a las Guías de la BTF fue del 63,4%.

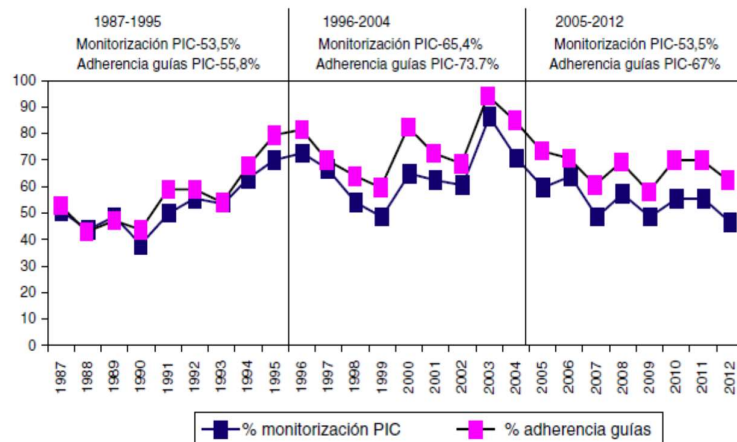


Figura 8 – Tendencia de la frecuencia de monitorización de la PIC y adherencia a las Guías BTF.

Tabla 3 – Estudio multivariante

Variable	OR (IC 95% Wald)	p
Estudio de regresión logística para la predicción de cirugía		
Edad	0,97 (0,96-0,98)	< 0,0001
1996-2004	0,66 (0,48-0,89)	0,0081
2005-2012	0,37 (0,26-0,52)	< 0,0001
Deterioro clínico	2,92 (2,23-3,81)	< 0,0001
Puntuación motora (1-4 vs 5-6)	1,65 (1,21-2,25)	0,0017
Compresión cisternal	2,72 (2,01-3,70)	< 0,0001
Volumen masa (25 cc)	7,45 (5,34-10,40)	< 0,0001
HIC	2,00 (1,54-2,60)	< 0,0001
HED	5,31 (3,62-7,79)	< 0,0001
HSD	2,94 (2,17-3,98)	< 0,0001
Modelo de regresión logística multivariante para la predicción de monitorización PIC		
Edad	0,97 (0,96-0,97)	< 0,0001
1996-2004	2,21 (1,71-2,85)	< 0,0001
2005-2012	1,36 (1,04-1,78)	0,0229
HIC	2,15 (1,72-2,68)	< 0,0001
HSA	1,80 (1,41-2,31)	< 0,0001
Cirugía	5,95 (4,58-7,73)	< 0,0001
Estudio de regresión logística para la predicción de presión intracraneal elevada		
1996-2004	0,68 (0,46-1,00)	0,0537
2005-2012	0,30 (0,18-0,49)	< 0,0001
Deterioro clínico	2,42 (1,60-3,65)	< 0,0001
Compresión cisternal	3,36 (2,23-5,07)	< 0,0001
HIV	2,22 (1,50-3,28)	< 0,0001
HSA	2,05 (1,30-3,24)	0,0020

HED: hematoma epidural; HIC: hematoma intracerebral; HIV: hemorragia intraventricular; HSA: hemorragia subaracnoidea; HSD: hematoma subdural; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Estudio multivariante

En la tabla 3 y en la figura 9 se muestran los resultados de estos estudios.

Factores que influyen en el tratamiento quirúrgico

Las variables incluidas son las utilizadas habitualmente en las Guías²⁴, siendo todas relevantes a la hora de decidir la necesidad de una intervención quirúrgica. La edad y el número de pacientes operados tienen una relación inversa con la

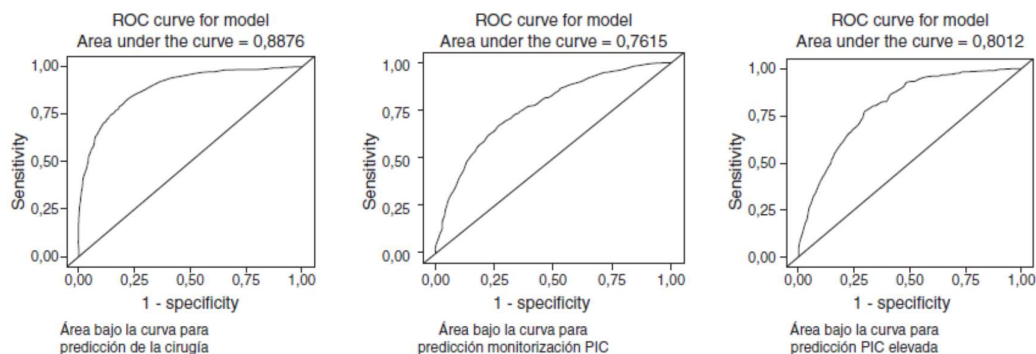


Figura 9 – Área bajo la curva: a) predicción cirugía; b) predicción de la monitorización PIC; c) predicción de la PIC elevada.

cirugía; es decir, los pacientes con más edad se operan menos frecuentemente, y la frecuencia de la cirugía ha disminuido significativamente con respecto al primer periodo de tiempo (1987-1995). El factor pronóstico más importante relacionado con la cirugía es el volumen de la lesión > 25 cc. Otros factores predictivos independientes asociados con la cirugía son el deterioro clínico, una puntuación motora baja, la compresión cisternal y la presencia de cualquier tipo de hematoma intracraneal (HED, HSD e HIC). El AUC del modelo fue de 0,8876.

Monitorización de la presión intracraneal

Los factores predictores asociados con la colocación de un sensor para medir la PIC (monitorización vs. no monitorización como variable final) son: a) existe una diferencia significativa en la monitorización de pacientes ingresados en el segundo y tercer periodos de tiempo con respecto al primer periodo (1987-1996); b) la cirugía estaba fuertemente asociada a la monitorización; c) otros factores relacionados fueron la presencia de HSA y de HIC. La edad es un predictor inverso (los pacientes de más edad se monitorizan menos). El AUC del modelo fue de 0,7615.

Presión intracraneal elevada/incontrolable

Los factores predictores asociados independientemente con la presencia de niveles elevados de PIC fueron: a) periodos de tiempo: en el primer periodo de tiempo (1987-1995) hubo una significativa mayor incidencia de PIC elevada; b) deterioro clínico; c) compresión cisternal, y d) presencia de HSA y HIV. El AUC de este modelo fue de 0,8012.

Discusión

Como ya apreciábamos en trabajos previos^{1,30}, se ha producido un cambio en las características epidemiológicas y clínicas de la población de pacientes con TCEG. Esta tendencia también ha sido observada en otros países occidentales^{31,32}; este nuevo escenario se debe a la reducción de los TCEG producidos tras accidentes de tráfico. No obstante, la incidencia de TCEG no relacionados con accidentes de tráfico (caídas) en pacientes de edad ha aumentado dramáticamente. En este nuevo estudio, continuación del anterior, encontramos un perfil diferente de paciente con TCEG, con distintos patrones de lesión estructural, evidenciado en los cambios significativos de hallazgos en

la TC, en el procedimiento quirúrgico y en la monitorización de la PIC a lo largo del periodo de tiempo del estudio, determinando un cambio en el manejo de estos pacientes en estos años.

Características de la tomografía computarizada inicial

La clasificación de Marshall es un instrumento válido con fines descriptivos y pronósticos y es la utilizada rutinariamente para estratificar a pacientes de acuerdo a criterios morfológicos, presentando una alta concordancia entre observadores¹². Además, su relevancia ha aumentado a lo largo de los años debido a la progresiva dificultad en la valoración de la escala de Glasgow, por la política de intubación y sedación precoz que se practica con mayor frecuencia en el TCEG hoy día. Si bien esta clasificación es la más utilizada en la actualidad, también presenta inconvenientes, tales como no tener en cuenta la presencia de HSA o HIV. Añadiendo estos hallazgos a la clasificación de Marshall se incrementa el poder predictivo del TCEG, mejorando la estratificación de los pacientes en los estudios aleatorizados⁹⁻¹². Maas^{9,10} observó discordancias del 30-35% en la clasificación de la TC de estos pacientes, debido a una variabilidad interobservadores en la codificación de estos casos, por lo que recomienda utilizar esta clasificación conjuntamente con los hallazgos individuales con el fin de mejorar la fiabilidad pronóstica.

La TC normal o difusa (TCDB I y II) representa el 42,3% de nuestro estudio, oscilando esta frecuencia en otros estudios entre el 25 y el 55%³³⁻³⁶, reflejando los diferentes criterios de inclusión de los estudios del IMPACT^{10,37} y del CRASH³⁸. Nuestro trabajo pone de manifiesto un aumento de la tendencia temporal en las lesiones tipo II (34,7% a 44,1%), aumentando también significativamente la presencia de HSA y HIV.

La lesión tipo III y IV en nuestro estudio representa el 21,7% de los pacientes, encontrándose una variabilidad en diferentes estudios entre el 11 y el 25%^{2,3,33,38}. Se apreció un descenso de la TCDB tipo III y IV de un 23,5% durante los años 1987-1995 a un 15,3% en el último periodo.

Las lesiones masa, operadas o no (tipo V y VI), representan el 36% de los pacientes en nuestro estudio. Esta proporción varía entre el 30 y el 48%^{2,3,33,36-38}, o entre el 55 y el 63% en los estudios realizados en el Reino Unido^{34,35}. Esta cifra depende de las diferentes indicaciones quirúrgicas y del tipo de

lesión-masa. En nuestro estudio la frecuencia de masa no evacuada es del 6,8%, variando esta cifra en otros estudios^{2,3,33-36} entre el 5 y el 27%. La frecuencia de las lesiones-masa tuvo una distribución uniforme entre los 3 periodos de tiempo; sin embargo, esta frecuencia está compensada al haber un aumento significativo en la incidencia de las masas no operadas (TC tipo vi). Estas diferencias están en relación con el cambio epidemiológico descrito en nuestros pacientes. Pese a la carencia de estudios como el nuestro que describan el cambio temporal de la categoría del TC, sí es cierto que en estudios más antiguos se describe una frecuencia de lesiones evacuadas mayor^{3,34} que en los más recientes³³. Tampoco se han publicado muchos estudios que tengan en cuenta la asociación de las lesiones-masa intracraneales³⁹. Nosotros encontramos una incidencia del 16% de HED (único y combinado), dentro del rango de otros estudios, que se sitúan entre el 9%³ y el 21%³⁹. La incidencia de HSD fue de 41,6%, similar a la del estudio austriaco³⁹ o la serie de Bullock²⁴ (49%), pero claramente superior a la del TCDB (29%)³. La incidencia del HIC (aislado o combinado) fue del 41,2%, oscilando en otros estudios entre el 35%²⁴ y el 69%³⁹. La combinación más frecuente fue HSD y contusión, que se apreció en el 16%, y las menos frecuentes fueron la asociación HED + HDS + HIC (3,1%) y HED + HSD (1%), ambas similares a la del estudio austriaco³⁹.

La asociación entre HSA y edad avanzada en autopsias de pacientes con TCEG es un hallazgo bien conocido. En nuestro estudio encontramos un 74% de incidencia de HSA, significativamente mayor que la encontrada en otros estudios, especialmente asociada a lesiones con TCDB III y IV (87,7 y 89,7%, respectivamente). El análisis del IMPACT, realizado por Maas^{9,10}, encontró una variación de la HSA entre el 28 y el 79%, con una media del 46% y una mayor asociación de la HSA en pacientes con TCDB tipo III (58%) o tipo IV (71%), que en TCDB tipo II (44%) o TCDB tipo V/VI (49%). En los estudios más modernos del Selfotel y del Bradykor la incidencia de HSA fue similar a la de nuestro estudio. En el EBIC² esta incidencia varió entre el 33 y el 57%, y en otros estudios más recientes, entre el 43%³³ y el 56%³⁹. Las variaciones en la frecuencia de HSA entre las series publicadas probablemente refleje la variabilidad de las poblaciones incluidas en los estudios: pacientes con traumatismos menos graves tendrían una menor incidencia de HSA. En nuestro estudio observamos una tendencia a aumentar la frecuencia de HSA con el tiempo; además, en otro estudio (Gómez: datos no publicados) encontramos una clara asociación de la HSA con la edad avanzada y la TCDB tipo III y IV, lo que podría estar en relación con una mayor fragilidad de las arterias de pacientes añosos. Servadei¹¹ evidenció que la presencia de HSA estaba relacionada con una edad avanzada y una pobre respuesta motora.

Tomografía computarizada de control

El TCEG es un proceso dinámico en el que las lesiones pueden evolucionar, por lo que la TC de control es esencial. Lobato⁸ encontró alrededor de un 50% de variación en la clasificación de la TC inicial en pacientes con TCEG (GCS \leq 8), siendo mejor predictor de la evolución final la TC de control. Servadei⁴⁰ publicó una progresión radiológica en la clasificación de Marshall en el 16% de los pacientes con TCEG moderado (GCS 3-12). Estudios recientes evidencian que la progresión de la lesión

generalmente sucede entre las 6-9 h del trauma y es mayor si la TC inicial se realiza en las primeras 2 h. Las HIC pueden crecer en el 25-45% de los casos⁴¹⁻⁴⁴, por lo que la TC de control está siempre indicada si hay un deterioro clínico o un aumento de la PIC^{8,45}.

La reducción en la incidencia de deterioro de la TC inicial en los últimos 2 periodos de tiempo, respecto a la apreciada en 1987-1995, unido a la disminución del deterioro clínico y de la hipoxia que vimos en el primer trabajo¹, podría reflejar la mejora de los cuidados prehospitalarios de estos pacientes, con un traslado más rápido al hospital y una mejor monitorización respecto al primer periodo de tiempo.

Tratamiento quirúrgico

En total se intervinieron 721 pacientes (39,4%), la mayoría (585) en las primeras 12 h, una cifra similar a la del EBIC², aunque existe una gran variabilidad en series publicadas (23-69%^{14,33,34,39}). Las razones de estas diferencias no están claras, pero pueden ser debidas a un diferente *case-mix*. El tipo de hematoma es un factor importante a la hora de hacer un pronóstico, por lo que es un aspecto que debe ser considerado al describir estos pacientes con TCEG.

El tratamiento de los hematomas tras un TCEG todavía no está del todo resuelto. La técnica utilizada y el momento apropiado de la cirugía son motivo de controversia. Las guías quirúrgicas publicadas carecen de una base científica robusta²⁴. Nuestras indicaciones quirúrgicas son similares a estas, encontrando en nuestro estudio multivariante que el volumen mayor de 25 cc es el factor independiente más fuertemente asociado al tratamiento quirúrgico, similar a lo publicado por otros autores^{24,46}.

La indicación quirúrgica del HED y del HSD con un tamaño significativo no ofrece dudas, todos los autores están de acuerdo que deben ser intervenidos lo antes posible para evitar herniaciones cerebrales²⁴. En nuestro trabajo se realizó una intervención precoz de estas lesiones en el 89,4 y el 87,5%, respectivamente; sin embargo, la evacuación del HIC presenta una mayor variabilidad. La razón principal para realizar una intervención precoz en estos casos es evitar el desarrollo de las lesiones cerebrales secundarias^{14,24}. Mendelow (STITCH [Trauma])¹⁵ en un estudio prospectivo aleatorizado encuentra una mejor evolución en los casos operados antes de que ocurra un deterioro, que en aquellos pacientes operados después de que este suceda. El STITCH tuvo que pararse por una falta de medios, siendo necesario un ensayo más grande para confirmar esta tendencia hacia la cirugía precoz. En nuestro estudio la cirugía precoz de HIC bajó al 70,3%, lo que refleja esta discrepancia.

No siempre hay que evacuar un hematoma; se encuentran casos seleccionados con un volumen pequeño o moderado y discreto efecto masa en los que se puede seguir la evolución con una adecuada vigilancia clínica mediante TC de control seriados y monitorización de la PIC hasta la reabsorción de la lesión. En nuestros casos se intervinieron 418 (54,8%) del total de 762 HSD, aunque este porcentaje está reducido por incluir casos no operados de pacientes con edad avanzada y pacientes no salvables con una mala situación clínica. Un hallazgo relevante en nuestro estudio es la constatación de una reducción del tratamiento quirúrgico de las lesiones

extraaxiales (HED y HSD) entre 1996 y 2012, con respecto al primer periodo de tiempo (1987-1995), superponible a un reciente estudio estadounidense⁴⁷. Las razones para este hallazgo son difíciles de explicar, pero podría ser debido a un cambio en la práctica clínica (menos cirugía en pacientes con subdural y edad avanzada), como se podría deducir por el aumento de TC tipo vi en el último periodo o bien a un diferente *case-mix*. La frecuencia del HED ha permanecido estable en los 3 periodos, pero la frecuencia del HSD ha aumentado del 38,1 al 52,7% en el último periodo.

El tratamiento estándar para la evacuación las lesiones ocupantes de espacio con efecto masa es la craneotomía, con el fin de disminuir la presión sobre el cerebro²⁴. La CD primaria puede ser realizada con los mismos fines o bien posteriormente para disminuir la hipertensión intracraneal refractaria a tratamiento médico (CD secundaria). El estudio DECRA⁴⁸ no demostró una mejoría de la evolución final de los pacientes a los que se realizó una CD secundaria; tampoco un estudio sistemático de la Cochrane¹⁶ encontró evidencia para recomendar el uso rutinario de la CD en estos pacientes. Un estudio ha mostrado un aumento de neurocirujanos que utilizan esta técnica; sin embargo, no se han establecido con firmeza los criterios quirúrgicos^{49,50}. En general, la literatura sugiere, pero no prueba, que la CD es la intervención de elección. En nuestra práctica se muestra una tendencia a la realización de este procedimiento sobre todo tras la evacuación de un HIC, siendo el procedimiento más utilizado en la actualidad. En el momento actual hay un estudio pendiente de completar para tratar de evaluar la eficacia de este tratamiento RESCUEicp (www.rescueicp.com).

Monitorización de la presión intracraneal

Marshall^{51,52} y Miller¹⁸ fueron de los primeros en demostrar la relación entre la PIC y la evolución final de los pacientes con TCEG. La monitorización de este parámetro se demostró que era de gran ayuda a la hora de detectar un daño secundario incipiente o el desarrollo de un hematoma^{45,53}, relacionando altos niveles de PIC con la mortalidad. En los años ochenta muchos autores preconizaron el uso de terapias dirigidas a la PIC, comparando la mortalidad obtenida en sus casos con un tratamiento sistemático de la PIC (28-36%)^{18,52} con la mortalidad observada en un estudio previo de Jennett et al.³⁴ (50%). Las Guías de la BTF se publicaron en 1996, recomendando que la PIC se debería utilizar para monitorizar todos los pacientes «salvables» con un TCEG (GCS 3-8 tras resucitación) y una TC anormal¹⁷. En estos pacientes la probabilidad de tener elevaciones de la PIC era de alrededor del 50%, una cifra similar a la reportada en este estudio.

Aunque la monitorización y el tratamiento intensivo de la PIC se han convertido en un estándar hoy día, no existe una evidencia robusta que demuestre una mejoría en la evolución final. El único estudio aleatorizado prospectivo realizado hasta la fecha no ha encontrado beneficio en la monitorización de los pacientes sobre un protocolo basado en la clínica y los hallazgos de la TC. La evidencia del uso de la monitorización de la PIC no fue concluyente¹⁹; sin embargo, estos resultados fueron matizados en una reunión de expertos, recomendando continuar con la política de monitorización de la PIC²⁰. Otros estudios europeos y una reciente revisión

sistemática^{21,54} tampoco han encontrado beneficio en el uso de la monitorización. Un estudio realizado en el Reino Unido evidencia la gran variabilidad que todavía existe en el uso de esta técnica, lo que demuestra una falta de consenso en el manejo de estos pacientes⁵⁵.

En nuestro trabajo, la PIC se monitorizó en el 57% de los pacientes, siendo más frecuentemente utilizada en el segundo periodo de tiempo quizá por la coincidencia en la participación de nuestro servicio en varios ensayos clínicos internacionales. El concepto «salvable» es un término difuso utilizado de diferente forma por los autores. En nuestro caso, se definió como aquellos pacientes que tenían una probabilidad de muerte precoz (48 h) mayor del 80%²⁸. Si excluimos estos casos, tenemos una adherencia a las Guías BTF de un 63,4%, comparable a la publicada recientemente en centros europeos (38-67%)^{20,22,33,56}. En los sondeos iniciales realizados en Estados Unidos^{57,58} tras la introducción de las Guías BTF se evidenció que había una gran variabilidad institucional en el manejo de los pacientes con TCEG. Hesdorffer y Ghajar⁵⁹ demostraron que, si bien se había mejorado en la adherencia a las Guías entre 1990 y 2006, seguía habiendo un 34,5% de incumplimiento entre los 413 centros participantes en el estudio.

En nuestro análisis multivariante encontramos que los pacientes con HSA, HIC y los que han sido intervenidos tienen una relación significativa con la monitorización. Además, comprobamos que se utilizó con mayor asiduidad a partir de 1995. La edad demostró una relación inversa, esto es, los pacientes de mayor edad se monitorizan raramente. La elevación de la PIC está en relación, según nuestro estudio multivariante, con la compresión cisternal y con la presencia de HSA o HIV. La edad no fue un factor pronóstico de elevación de la PIC, aunque este hallazgo podría estar sesgado por la presencia de atrofia en pacientes de edad avanzada. El limitado valor predictivo de la desviación de la línea media apreciado en la TC inicial, puede ser debido a que las lesiones-masa con desplazamiento son intervenidas antes de la monitorización de la PIC.

¿Mejora la evolución final al realizar una terapia dirigida a controlar la PIC? Es una cuestión de difícil respuesta debido a la selección de los pacientes para monitorizar. Aunque en este trabajo no hemos hablado de la evolución final, que será objeto de un estudio posterior, no hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes monitorizados y no monitorizados en la evolución final al año, pero en el estudio multivariante se ha encontrado una reducción muy significativa de la PIC elevada. Esta reducción podría ser debida a la implantación de las Guías de la BTF en 1996, aunque también puede ser debida a un diferente *case-mix*.

En los estudios estadounidenses más recientes⁶⁰, en los que agrupan pacientes tratados sin monitorizar y tratados con monitorización y terapia dirigida a bajar la PIC, se ha encontrado un 12% de reducción de la mortalidad y un incremento del 6% de evoluciones favorables, lo que sugiere que la monitorización tiene un impacto positivo en la evolución final. Gerber et al.²³ demostraron una marcada reducción en la mortalidad a lo largo de 9 años que podría estar asociada a un aumento de la incidencia en la monitorización. Farahvaret al.⁶¹ evidenciaron una reducción del 64% de la mortalidad a las 2 semanas en aquellos pacientes que respondían a la terapia dirigida a la

PIC, después de ajustar por los factores predictivos de mortalidad. El único factor demográfico relacionado con la respuesta al tratamiento fue la edad, lo que está en contradicción con nuestros hallazgos, en los que la edad no es un factor independiente de PIC elevada. Talving et al.⁶², en un estudio reciente en el que había un cumplimiento con las Guías BTF del 46,8%, demostraron una mejoría significativa de la supervivencia, si bien, al igual que en nuestro estudio, los pacientes de edad avanzada eran menos frecuentemente monitorizados.

Limitaciones

Similar al estudio EBIC, el nuestro es un estudio observacional, lo que conlleva determinados problemas inherentes a este tipo de estudio, tales como la falta de un comité central de evaluación y de auditoría externa, lo que puede hacer dudar de la calidad en la recolección de los casos. Tampoco existió una lectura centralizada de las TC, aunque esta fue realizada por los autores sénior con amplia experiencia en el manejo de estos casos (PAG, AL). A pesar de estos inconvenientes, la calidad de los datos ha sido satisfactoria, dado el escaso número de datos perdidos y la obtención de unos datos consistentes comprobados por un proceso de validación interna.

Conclusiones

Como consecuencia de los cambios epidemiológicos que se han apreciado en los pacientes con un TCEG a lo largo de los últimos 25 años, se describe un diferente patrón de lesión morfológica, reflejado en la TC, conllevando una diferente práctica clínica durante este período de tiempo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez PA, Castaño-León AM, de-la Cruz J, Lora D, Lagares A. Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugía (Astur)*. 2014;25:199-210.
- Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F, et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141:223-36.
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MB. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg.* 1991;75 Suppl:S14-20.
- Chesnut RM, Ghajar J, Maas AIR, Marion DW, Servadei F, Teasdale G, et al. Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part 2: Early indicators of prognosis in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2000;17:555-627.
- Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg.* 1990;73:688-98.
- Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, et al. Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury. *J Neurosurg.* 1982;56:26-32.
- Lobato RD, Cordobés F, Rivas JJ, de la Fuente M, Montero A, Barcena A, et al. Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. *J Neurosurg.* 1983;59:762-74.
- Lobato RD, Gómez PA, Alday R, Rivas JJ, Domínguez J, Cabrera A, et al. Sequential computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139:385-91.
- Maas AI, Hukkelhoven CW, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: A comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005;57:1173-82.
- Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, Dammers R, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24:303-14.
- Servadei F, Murray GD, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, Lapiere F, et al. Traumatic subarachnoid hemorrhage: Demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries. *Neurosurgery*. 2002;50:261-7.
- Vos PE, van Voskuilen AC, Beems T, Krabbe PF, Vogels OJ. Evaluation of the Traumatic Coma Data Bank computed tomography classification for severe head injury. *J Neurotrauma*. 2001;18:649-55.
- Mendelow AD, Teasdale G, Jennett B, Bryden J, Hessel C, Murray G. Risks of intracranial haematoma in head injured adults. *Br Med J*. 1983;287:1173-6.
- Compagnone C, Murray GD, Teasdale GM, Maas AI, Esposito D, Princi P, et al. The management of patients with intradural post-traumatic mass lesions: A multicenter survey of current approaches to surgical management in 729 patients coordinated by the European Brain Injury Consortium. *Neurosurgery*. 2005;57:1183-92.
- Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Francis R, McColl E, McNamee P, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with traumatic intracerebral haemorrhage (STITCH [Trauma]): The first randomized trial. *J Neurotrauma*. 2015;32:1312-23.
- Sahuquillo J, Arikian F. Decompressive craniectomy for the treatment of refractory high intracranial pressure in traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003983.
- Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S1-106.
- Miller JD, Becker DP, Ward JD, Sullivan HG, Adams WE, Rosner MJ. Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg.* 1977;47:503-16.
- Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al., Global Neurotrauma Research Group. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;367:2471-81.
- Chesnut RM, Bleck TP, Citerio G, Classen J, Cooper DJ, Coplin WM, et al. A consensus-based interpretation of the benchmark evidence from South American Trials: Treatment of intracranial pressure trial. *J Neurotrauma*. 2015;15:1722-4.
- Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, Brekelmans GJ, Moons KG, Leenen LP, et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med*. 2005;33:2207-13.



Final outcome trends in severe traumatic brain injury: a 25-year analysis of single center data

Pedro A. Gómez¹ · Ana M. Castaño Leon¹ · David Lora² · Santiago Cepeda¹ · Alfonso Lagares¹

Received: 20 July 2018 / Accepted: 16 October 2018 / Published online: 31 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

Abstract

Background Evidence from the last 25 years indicates a modest reduction of mortality after severe traumatic head injury (sTBI). This study evaluates the variation over time of the whole Glasgow Outcome Scale (GOS) throughout those years.

Methods The study is an observational cohort study of adults (≥ 15 years old) with closed sTBI (GCS ≤ 8) who were admitted within 48 h after injury. The final outcome was the 1-year GOS, which was divided as follows: (1) dead/vegetative, (2) severely disabled (dependent patients), and (3) good/moderate recovery (independent patients). Patients were treated uniformly according to international protocols in a dedicated ICU. We considered patient characteristics that were previously identified as important predictors and could be determined easily and reliably. The admission years were divided into three intervals (1987–1995, 1996–2004, and 2005–2012), and the following individual CT characteristics were noted: the presence of traumatic subarachnoid or intraventricular hemorrhage (tSAH, IVH), midline shift, cisternal status, and the volume of mass lesions ($A \times B \times C/2$). Ordinal logistic regression was performed to estimate associations between predictors and outcomes. The patients' estimated propensity scores were included as an independent variable in the ordinal logistic regression model (TWANG R package).

Findings The variables associated with the outcome were age, pupils, motor score, deterioration, shock, hypoxia, cistern status, IVH, tSAH, and epidural volume. When adjusting for those variables and the propensity score, we found a reduction in mortality from 55% (1987–1995) to 38% (2005–2012), but we discovered an increase in dependent patients from 10 to 21% and just a modest increase in independent patients of 6%.

Conclusions This study covers 25 years of management of sTBI in a single neurosurgical center. The prognostic factors are similar to those in the literature. The improvement in mortality does not translate to better quality of life.

Keywords Traumatic brain injury · Severe · Propensity score · Outcome · Mortality

This article is part of the Topical Collection on *Brain trauma*

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00701-018-3705-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ana M. Castaño Leon
ana.maria.castano.leon@gmail.com

Pedro A. Gómez
pagolopez@gmail.com

David Lora
david@h12o.es

Santiago Cepeda
cepeda_santiago@hotmail.com

Alfonso Lagares
algadoc@yahoo.com

¹ Department of Neurosurgery, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Avda Cordoba, SN 28041 Madrid, Spain

² Clinical Research Unit, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda Cordoba, SN 28041 Madrid, Spain

ANEXO XI: Permisos de Copyright.

Se ha solicitado el permiso de copyright de todos los artículos publicados en esta tesis doctoral.

1. La revista Neurocirugía nos ha concedido el permiso de copyright para los siguientes artículos:

-Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. Gómez PA, Castaño-León AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A. Neurocirugía (Astur). 2014 Sep-Oct;25(5):199-210. doi: 10.1016/j.neucir.2014.05.001.

-Trends in computed tomography characteristics, intracranial pressure monitoring and surgical management in severe traumatic brain injury: Analysis of a data base of the past 25 years in a neurosurgery department. Gómez PA, Castaño-León AM, Lora D, Cepeda S, Lagares A. Neurocirugía (Astur). 2017 Jan - Feb;28(1):1-14. doi: 10.1016/j.neucir.2016.11.002

El permiso ha sido emitido por email por M^a Eugenia Eisman, Sr. Publishing Editor Medical Research, ELSEVIER Health Solutions EMEA/LA, ELSEVIER ESPAÑA, S.L. Zurbano 76 4^o izda | Madrid, Spain | 28010

2. La revista Acta Neurochirurgica nos ha concedido el permiso de copyright para el artículo:

-Final outcome trends in severe traumatic brain injury: a 25-year analysis of single center data. Gómez PA, Castaño León AM, Lora D, Cepeda S, Lagares A. Acta Neurochir (Wien). 2018 Dec;160(12):2291-2302. doi: 10.1007/s00701-018-3705-7.

Los derechos de autor quedan resumidos en la siguiente página:

**SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Mar 16, 2019

This Agreement between Avda Cordoba ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4550930469989
License date	Mar 16, 2019
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Acta Neurochirurgica
Licensed Content Title	Final outcome trends in severe traumatic brain injury: a 25-year analysis of single center data
Licensed Content Author	Pedro A. Gómez, Ana M. Castaño Leon, David Lora et al
Licensed Content Date	Jan 1, 2018
Licensed Content Volume	160
Licensed Content Issue	12
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	yes
Title	Herramientas pronósticas en los pacientes con traumatismo craneoencefálico
Institution name	Universidad Complutense de Madrid
Expected presentation date	Jun 2019
Requestor Location	Avda Cordoba Avda Cordoba Madrid, Spain 28041 Spain Attn: Avda Cordoba
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

Springer Nature Terms and Conditions for RightsLink Permissions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH (the Licensor) hereby grants you a non-exclusive, world-wide licence to reproduce the material and for the purpose and requirements specified in the attached copy of your order form, and for no other use, subject to the conditions below:

1. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of this material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.
2. Where **print only** permission has been granted for a fee, separate permission must be obtained for any additional electronic re-use.
3. Permission granted **free of charge** for material in print is also usually granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.
4. A licence for 'post on a website' is valid for 12 months from the licence date. This licence does not cover use of full text articles on websites.
5. Where '**reuse in a dissertation/thesis**' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).
6. Permission granted for books and journals is granted for the lifetime of the first edition and does not apply to second and subsequent editions (except where the first edition permission was granted free of charge or for signatories to the STM Permissions Guidelines <http://www.stm-assoc.org/copyright-legal-affairs/permissions/permissions-guidelines/>), and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence.
7. Rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.
8. The Licensor's permission must be acknowledged next to the licensed material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.
9. Use of the material for incidental promotional use, minor editing privileges (this does not include cropping, adapting, omitting material or any other changes that affect the meaning, intention or moral rights of the author) and copies for the disabled are permitted under this licence.
10. Minor adaptations of single figures (changes of format, colour and style) do not require the Licensor's approval. However, the adaptation should be credited as shown in Appendix below.

3. La revista Journal of Neurotrauma nos ha concedido el permiso de copyright para los siguientes artículos:

- Predicting Outcomes after Severe and Moderate Traumatic Brain Injury: An External Validation of Impact and Crash Prognostic Models in a Large Spanish Cohort. Castaño-Leon AM, Lora D, Munarriz PM, Cepeda S, Paredes I, de la Cruz J, Gómez Lopez PA, Lagares A. J Neurotrauma. 2016 Sep 1;33(17):1598-606. doi: 10.1089/neu.2015.4182

- What Can Be Learned from Diffusion Tensor Imaging from a Large Traumatic Brain Injury Cohort?: White Matter Integrity and Its Relationship with Outcome. Castaño Leon AM, Cicuendez M, Navarro B, Munarriz PM, Cepeda S, Paredes I, Hilario A, Ramos A, Gómez PA, Lagares A. J Neurotrauma. 2018 Oct 15;35(20):2365-2376. doi: 10.1089/neu.2018.5691

-Longitudinal Analysis of Corpus Callosum Diffusion Tensor Imaging Metrics and its Association with Neurological Outcome. Castaño-Leon AM, Cicuendez M, Navarro B, Paredes I, Munarriz PM, Cepeda S, Hilario A, Ramos A, Gomez PA, Lagares A. J Neurotrauma. 2019 May 7. doi: 10.1089/neu.2018.5978. [Epub ahead of print]

Los permisos han sido emitidos por email por Karen Ballen (Manager, Reprints, Permissions, and Open Access; Mary Ann Liebert, Inc., New Rochelle, NY.) y están reflejados en las siguientes páginas.

Mary Ann Liebert, Inc. Transfer of Copyright

MS#: NEU-2015-4102.R2

The author(s) hereby affirms that the manuscript entitled PREDICTING OUTCOMES AFTER SEVERE AND MODERATE TRAUMATIC BRAIN INJURY: AN EXTERNAL VALIDATION OF IMPACT AND CRASH PROGNOSTIC MODELS IN A LARGE SPANISH COHORT.

to be published in Journal of Neurotrauma is original, that all statements asserted as facts are based on author(s) careful investigation and research for accuracy, that the manuscript does not, in whole or in part, infringe any copyright or violate any law of privacy or other personal or property right whatsoever; that it has not been published elsewhere in total or in part; is not being submitted and/or considered for publication in total or in part elsewhere; and that the author(s) has full authority to enter into this copyright agreement and to make the grants contained herein.

In submitting this form, each author acknowledges that he/she participated in the work in a substantive way and is prepared to take public responsibility for the work. For work made for hire, the author(s) hereby execute the copyright assignment on behalf of employer.

The author(s), in consideration of the acceptance of the above work for publication, does hereby assign and transfer to Mary Ann Liebert, Inc. all of the rights and interest in and to the copyright of the above-titled work in its current form and in any subsequently revised form for publication and/or electronic dissemination.

Signature (type name): Ana Maria Castaño Leon
Date: 10-Nov-2015

The above-named work was written as part of the duties of our employer(s) or specially commissioned by employer as a "work made for hire." As an authorized agent of the employer, I hereby execute the copyright assignment on behalf of employer; the employer retains copyright.

Employer's Name:
Authorized Agent's Name:
Title:

The above work has been written in the course of employment by the United States Government so that no copyright exists, and thus there is no transfer of copyright.

No
Grant #, if applicable:

NIH Public Access Policy: In order to assist our authors who have NIH funding to comply with this policy, Mary Ann Liebert, Inc. publishers will deposit the accepted paper to PubMed Central (PMC) on behalf of the authors. Authors need not take any action. The manuscript's public access posting of the final version (after copyediting and proofreading) on PMC will occur 12 months after final publication of the article. This service is provided free of charge. **Please note that authors may not deposit manuscripts directly to PMC or other sites without written permission from Mary Ann Liebert, Inc. publishers.**

All authors, irrespective of funding status, who would like their papers to be posted on Liebert Online

immediately without this embargo period will have the option to make their articles available free on line via **Liebert Open Option** for a one-time fee of \$3,200 for the first article ordered, and the reduced fee of \$2,200 for any subsequent articles. If your institution has an "Institutional Membership" (an e-license for the entire Liebert Online collection), you are also entitled to this reduced fee. This fee also makes the article free in perpetuity on the Liebert Online site. If you've received NIH funding we will also immediately deposit your paper to PMC upon payment of the fee.

Authors Funded by HHMI and Wellcome Trust: Please follow the instructions for Liebert Open Option above.

If you have any questions, please contact AuthorServices@liebertpub.com

Warranties: The author(s) warrant(s) that the article is the author's original work and has not been published before. The author(s) warrant(s) that the article contains no libelous or other unlawful statements, and does not infringe on the rights of others. If excerpts from copyrighted works are included, the author(s) has (have) obtained, or will obtain, written permission from the copyright owners and will credit the sources in the article.

The author will indemnify Mary Ann Liebert, Inc. against any costs, expenses, or damages that Mary Ann Liebert, Inc. may incur or for which Mary Ann Liebert, Inc. may become liable as a result of any breach of these warranties. These representations and warranties may be extended to third parties by Mary Ann Liebert, Inc.

Financial Disclosure: By signing above, I certify that any affiliations with, or involvement with (either competitive or amiable) in any organization or entity with a direct financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript (e.g., employment, consultancies, stock ownership, honoraria, expert testimony, etc.) are noted below. Otherwise, all authors state that no financial conflict of interests exists. All financial research or project support is identified in an acknowledgment in the manuscript.

Statement of Financial Interest (if any):

OPEN OPTION questions? Tel: 914 - 740 - 2194 Email Karen Ballen: kballen@liebertpub.com

COPYRIGHT questions? Tel: 914 - 740 - 2122 Email: AuthorServices@liebertpub.com

Mary Ann Liebert, Inc. Copyright Transfer Agreement

Article Title: WHAT CAN WE LEARN FROM DIFFUSION TENSOR IMAGING FROM A LARGE TRAUMATIC BRAIN INJURY COHORT?. WHITE MATTER INTEGRITY AND ITS RELATIONSHIP WITH OUTCOME.

Name of Author: Miss Ana Castaño-Leon
Journal Name: Journal of Neurotrauma

1. The Contribution

The Author(s) hereby affirm(s):

- The Contribution entitled "WHAT CAN WE LEARN FROM DIFFUSION TENSOR IMAGING FROM A LARGE TRAUMATIC BRAIN INJURY COHORT?. WHITE MATTER INTEGRITY AND ITS RELATIONSHIP WITH OUTCOME." is to be published in Journal of Neurotrauma.
- Applicable Supplementary Material shall be published with Contribution in Journal of Neurotrauma.

2. Obligations of the Author(s)

The Author(s) warrant(s):

- Contribution and Supplementary Material is original and no part has been plagiarized, fabricated, or manipulated.
- All individuals identified as Authors* contributed to the Contribution, and all individuals who contributed are listed as Authors on the Contribution. [*See below for definition of "Author."]
- Contribution is not under consideration in another publication and has not been published elsewhere, or in any other language.
- Contribution and Supplementary Material contains no libelous or unlawful statements; does not infringe upon the rights (including without limitation the copyright, patent, or trademark rights) or the privacy of others; does not contain material or instructions that might cause harm or injury.
- If applicable, Contribution meets all ethical guidelines and/or Internal Review Board approval in the treatment of human and animal studies (see Instructions for Authors), or meets the requirements set forth by the Declaration of Helsinki.
- Names and all identifying features or information have been removed from the Contribution's figures, tables, text, and Supplemental Material.
- Obtained re-use permission for excerpts from copyrighted works owned by third parties and attribution to the sources have been included in the Contribution.
- Author(s) have disclosed any conflicts of interest within the Contribution as a paragraph before the reference section.
- All contributing Authors are aware of the rights and conditions set forth in this agreement.
- The Author(s) will indemnify Mary Ann Liebert, Inc., against any costs, expenses, or damages, which may incur, or of which Mary Ann Liebert, Inc., may become liable as a result from any breach of these warranties contained herein. These representations and warranties may be extended to third parties by Mary Ann Liebert, Inc.

***Authorship is defined as:**

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND**
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND**
- Final approval of the version to be published; AND**

- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.**

3. Grant of Right

3.1. The Author(s) grant the copyright of this Contribution, including any graphic and/or video elements therein (e.g. illustrations, charts, moving images), is hereby assigned for good and valuable consideration to Mary Ann Liebert, Inc., effective if and when the Contribution is accepted for publication and to the extent assignable if assignability is restricted by applicable law or regulations. If copyright cannot be assigned to Mary Ann Liebert, Inc., because the Author(s) are government employees then the Author(s) agree to inform Mary Ann Liebert, Inc.

3.1A. For United States Federal government employees, works created within the scope of their employment are considered to be public domain, and Mary Ann Liebert, Inc., does not require a transfer of copyright for such works. However, Author(s) must sign this agreement and notify Mary Ann Liebert, Inc., of the Contribution's public domain status.

3.1B. For United Kingdom, Canadian, or Australian government employees, works created within the scope of their employment remain under Crown Copyright. This includes material created by civil servants, ministers and government departments, and agencies. The Author(s) agree(s) to grant an exclusive publishing and distribution license to Mary Ann Liebert, Inc.

3.2. The copyright assignment includes without limitation the exclusive, assignable and sub-licensable right, unlimited in time and territory, to reproduce, publish, distribute, transmit, make available and store the Contribution and Supplementary Material, including abstract, in all forms of media of expression now known or developed in the future, including pre- and reprints, translations, photographic reproductions and microform. Mary Ann Liebert, Inc., may use the Contribution and Supplementary Material in whole or in part in electronic form, such as use in databases or data networks for display, print or download to stationary or portable devices. This includes interactive and multimedia use and the right to alter the article to the extent necessary for such use.

4. Retention of Rights

4.1. Author(s) retain the right to self-archive the Author Accepted Manuscript version of their Contribution on their own personal website. Author(s) may also deposit their Author Accepted Manuscript version of the Contribution in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after the official publication** or later. The Author(s) may not archive or deposit the final published version (Version of Record), which is published on Liebertpub.com and in the Journal. Furthermore, the Author(s) may only post their Manuscript version provided acknowledgment is given to the original source of publication and a link to the published Contribution in the Journal is inserted. The link must be provided by inserting the Digital Object Identifier (DOI) of the Contribution in the following sentence: "Final publication is available from Mary Ann Liebert, Inc.: <http://dx.doi.org/|insert DOI|>".

****For purposes of Clause #4, "Official publication" refers to the final published version (version of record) of the Contribution published within an issue of the Journal.**

4.2. Mary Ann Liebert, Inc., hereby licenses back to the Author(s) the following rights with respect to the final published version (Version of Record) of the Contribution:

4.2A. The right to send or transmit individuals copies of the Contribution to research colleagues upon

Mary Ann Liebert, Inc.
Copyright Transfer Agreement

Article Title: LONGITUDINAL ANALYSIS OF CORPUS CALLOSUM DIFFUSION TENSOR IMAGING METRICS AND ITS ASSOCIATION WITH NEUROLOGICAL OUTCOME
Name of Author: Miss Ana Castaño-Leon
Journal Name: Journal of Neurotrauma

1. The Contribution

The Author(s) hereby affirm(s):

- A. The Contribution entitled "LONGITUDINAL ANALYSIS OF CORPUS CALLOSUM DIFFUSION TENSOR IMAGING METRICS AND ITS ASSOCIATION WITH NEUROLOGICAL OUTCOME" is to be published in Journal of Neurotrauma.
- B. Applicable Supplementary Material shall be published with Contribution in Journal of Neurotrauma.

2. Obligations of the Authors(s)

The Author(s) warrant(s):

- A. Contribution and Supplementary Material is original and no part has been plagiarized, fabricated, or manipulated.
- B. All individuals identified as Authors* contributed to the Contribution, and all individuals who contributed are listed as Authors on the Contribution. [*See below for definition of "Author."]
- C. Contribution is not under consideration in another publication and has not been published elsewhere, or in any other language.
- D. Contribution and Supplementary Material contains no libelous or unlawful statements; does not infringe upon the rights (including without limitation the copyright, patent, or trademark rights) or the privacy of others; does not contain material or instructions that might cause harm or injury.
- E. If applicable, Contribution meets all ethical guidelines and/or Internal Review Board approval in the treatment of human and animal studies (see Instructions for Authors), or meets the requirements set forth by the Declaration of Helsinki.
- F. Names and all identifying features or information have been removed from the Contribution's figures, tables, text, and Supplemental Material.
- G. Obtained re-use permission for excerpts from copyrighted works owned by third parties and attribution to the sources have been included in the Contribution.
- H. Author(s) have disclosed any conflicts of interest within the Contribution as a paragraph before the reference section.
- I. All contributing Authors are aware of the rights and conditions set forth in this agreement.
- J. The Author(s) will indemnify Mary Ann Liebert, Inc., against any costs, expenses, or damages, which may incur, or of which Mary Ann Liebert, Inc., may become liable as a result from any breach of these warranties contained herein. These representations and warranties may be extended to third parties by Mary Ann Liebert, Inc.

**Authorship is defined as:*

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

3. Grant of Right

3.1. The Author(s) grant the copyright of this Contribution, including any graphic and/or video elements therein (e.g. illustrations, charts, moving images), is hereby assigned for good and valuable consideration to Mary Ann Liebert, Inc., effective if and when the Contribution is accepted for publication and to the extent assignable if assignability is restricted by applicable law or regulations. If copyright cannot be assigned to Mary Ann Liebert, Inc., because the Author(s) are government employees then the Author(s)

agree to inform Mary Ann Liebert, Inc.

3.1A. For United States Federal government employees, works created within the scope of their employment are considered to be public domain, and Mary Ann Liebert, Inc., does not require a transfer of copyright for such works. However, Author(s) must sign this agreement and notify Mary Ann Liebert, Inc., of the Contribution's public domain status.

3.1B. For United Kingdom, Canadian, or Australian government employees, works created within the scope of their employment remain under Crown Copyright. This includes material created by civil servants, ministers and government departments, and agencies. The Author(s) agree(s) to grant an exclusive publishing and distribution license to Mary Ann Liebert, Inc.

3.2. The copyright assignment includes without limitation the exclusive, assignable and sub-licensable right, unlimited in time and territory, to reproduce, publish, distribute, transmit, make available and store the Contribution and Supplementary Material, including abstract, in all forms of media of expression now known or developed in the future, including pre- and reprints, translations, photographic reproductions and microform. Mary Ann Liebert, Inc., may use the Contribution and Supplementary Material in whole or in part in electronic form, such as use in databases or data networks for display, print or download to stationary or portable devices. This includes interactive and multimedia use and the right to alter the article to the extent necessary for such use.

4. Retention of Rights

4.1. Author(s) retain the right to self-archive the Author Accepted Manuscript version of their Contribution on their own personal website. Author(s) may also deposit their Author Accepted Manuscript version of the Contribution in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after the official publication* or later. The Author(s) may not archive or deposit the final published version (Version of Record), which is published on Liebertpub.com and in the Journal. Furthermore, the Author(s) may only post their Manuscript version provided acknowledgment is given to the original source of publication and a link to the published Contribution in the Journal is inserted. The link must be provided by inserting the Digital Object Identifier (DOI) of the Contribution in the following sentence: "Final publication is available from Mary Ann Liebert, Inc.: [http://dx.doi.org/\[insert DOI\]](http://dx.doi.org/[insert DOI])".

***For purposes of Clause #4, "Official publication" refers to the final published version (version of record) of the Contribution published within an issue of the Journal.*

4.2. Mary Ann Liebert, Inc., hereby licenses back to the Author(s) the following rights with respect to the final published version (Version of Record) of the Contribution:

4.2A. The right to send or transmit individuals copies of the Contribution to research colleagues upon their specific request provided no fee is charged, and further provided that there is no systematic distribution of the Contribution (e.g. posting on listservs, repository, website or automated delivery). Posting the final published version on the open internet is not permitted.

4.2B. The right to re-use the Contribution or parts thereof for any publication authored or edited by the Author(s) (excluding journal articles) where such re-use material constitutes less than half of the total material in such publication. In such case, any modifications should be accurately noted. Posting the final published version on the open internet is not permitted.

4.2C. The right to include the Contribution in teaching or training duties at the Author(s) institution/employer including course packs, oral presentation, in-house training, and use in theses/dissertations. The Contribution may not be used in seminars outside of normal teaching obligations (e.g. commercial seminars). Posting the final published version on the open internet is not permitted.

5. Reversion of Rights

All rights pursuant to clauses 3 to 4 shall revert to the Author(s) should the Contribution be rejected during the publication process.

6. Open Access

Should the Author(s) purchase open access for the Contribution, before online publication in the Journal, the publishing license granted to Mary Ann Liebert, Inc., in clause 3 will remain exclusive. Mary Ann Liebert, Inc., will apply a Creative Commons open access license to the Contribution and Supplementary Material for the purpose of publication in the Journal on an open access basis. The Author(s) retain(s) the following rights under an open access license: copyright, including patents, trademarks or other intellectual property rights; the right to distribute and reproduce the Contribution for noncommercial use without restriction; and the right to self-archive the Contribution immediately upon publication. For Open Access details, contact OpenAccess@liebertpub.com.

Author Status [choose one]:

I agree to the terms of the agreement and transfer copyright.

Signature AMCL

Date: 03-Apr-2019

ANEXO XII: Premios y reconocimientos.



La Junta Directiva de SONCAM certifica que el **Primer Premio del XIII Premio Dr. Pedro Mata**, ha sido para el trabajo titulado:

EL USO DE LA SECUENCIA TENSOR DE DIFUSIÓN COMO HERRAMIENTA PRONOSTICA EN LOS PACIENTES CON TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE Y MODERADO.

Autores: Ana M. Castaño-Leon, Marta Cicuendez, Pablo M. Munarriz, Igor Paredes, Amaya Hilario, Ana Ramos, Pedro A. Gómez Lopez y Alfonso Lagares
Centro de Trabajo: HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE
Provincia: Madrid

Para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Madrid, a 5 de octubre de 2018



Lucía Alcázar
Secretaria de la SONCAM

The European Association of Neurosurgical Societies
certifies that

Ana Maria Castaño Leon

has been awarded an Honourable Mention in the Aesculap EANS Research Prize
for a submission in the clinical category:

WHAT CAN WE LEARN FROM DIFFUSION TENSOR IMAGING
FROM A LARGE TRAUMATIC BRAIN INJURY COHORT?



19 March 2019

Radosław Rola
Chairman of the EANS Research Committee



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEUROCIRUGÍA | **SENEC**

Certificado

Premio Sixto Obrador 2019

Concedido al trabajo:

“El uso de la secuencia tensor de difusión como herramienta pronóstica en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y moderado”

Autora:

Dra. Ana María Castaño León

Y para que conste a los efectos oportunos, se expide
el presente certificado en Salamanca, a 17 de Mayo de 2019.

EL PRESIDENTE

Dr. D. Carlos Botella-Asunción

EL SECRETARIO

Dr. D. José Luis Gil Salú



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROCIRUGÍA

www.senec.org

Bibliografía

1. Maas AI, Harrison-Felix CL, Menon D, Adelson PD, Balkin T, Bullock R, et al. Common data elements for traumatic brain injury: recommendations from the interagency working group on demographics and clinical assessment. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Nov;91(11):1641–9.
2. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul;2(7872):81–4.
3. Rosenfeld J V, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet* (London, England). 2012 Sep;380(9847):1088–98.
4. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct;157(10):1683–96.
5. Menon DK, Maas AIR. Traumatic brain injury in 2014. Progress, failures and new approaches for TBI research. *Nat Rev Neurol*. 2015 Feb;11(2):71–2.
6. Bragge P, Synnot A, Maas AI, Menon DK, Cooper DJ, Rosenfeld J V, et al. A State-of-the-Science Overview of Randomized Controlled Trials Evaluating Acute Management of Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2016 Aug;33(16):1461–78.
7. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008 Aug;7(8):728–41.
8. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2013 Apr;9(4):231–6.
9. Edwards P, Arango M, Balica L, Cottingham R, El-Sayed H, Farrell B, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005 Jun;365(9475):1957–9.
10. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, Rusnak M, Nieboer D, Feigin V, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Heal*. 2016 Dec;1(2):e76–83.
11. Hawley C, Sakr M, Scapinello S, Salvo J, Wrenn P. Traumatic brain injuries in older adults—6 years of data for one UK trauma centre: retrospective analysis of prospectively collected data. *Emerg Med J*. 2017 Aug;34(8):509–16.
12. Coronado VG, McGuire LC, Sarmiento K, Bell J, Lionbarger MR, Jones CD, et al. Trends in Traumatic Brain Injury in the U.S. and the public health response: 1995–2009. *J Safety Res*. 2012 Sep;43(4):299–307.
13. Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths – United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017 Mar;66(9):1–16.
14. Haagsma JA, Graetz N, Bolliger I, Naghavi M, Higashi H, Mullany EC, et al. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013. *Inj Prev*. 2016 Feb;22(1):3–18.
15. Vazquez-Barquero A, Vazquez-Barquero JL, Austin O, Pascual J, Gaité L, Herrera S. The epidemiology of head injury in Cantabria. *Eur J Epidemiol*. 1992 Nov;8(6):832–7.
16. Perez K, Novoa AM, Santamarina-Rubio E, Narvaez Y, Arrufat V, Borrell C, et al. Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000–2009. *Accid Anal Prev*. 2012 May;46:37–44.
17. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Mar;148(3):255–68; discussion 268.
18. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2016 Aug;
19. Servadei F, Bastianelli S, Naccarato G, Staffa G, Morganti G, Gaist G. Epidemiology and sequelae of head injury in San Marino Republic. *J Neurosurg Sci*. 1985;29(4):297–303.
20. Andelic N, Sigurdardottir S, Brunborg C, Roe C. Incidence of hospital-treated traumatic brain injury in the Oslo population. *Neuroepidemiology*. 2008;30(2):120–8.
21. Servadei F, Ciucci G, Piazza G, Bianchedi G, Rebucci G, Gaist G. A prospective clinical and epidemiological study of head injuries in northern Italy: the commune of Ravenna. *Neurosurg Rev*. 1989;12 Suppl 1:429–35.
22. Frost RB, Farrer TJ, Primosch M, Hedges DW. Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: a meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2013;40(3):154–9.
23. Whiteneck GG, Cuthbert JP, Corrigan JD, Bogner JA. Prevalence of Self-Reported Lifetime History of Traumatic Brain Injury and Associated Disability: A Statewide Population-Based Survey. *J Head Trauma Rehabil*. 2016;31(1):E55–62.

24. Zaloshnja E, Miller T, Langlois JA, Selassie AW. Prevalence of long-term disability from traumatic brain injury in the civilian population of the United States, 2005. *J Head Trauma Rehabil.* 2008;23(6):394–400.
25. Steudel WI, Cortbus F, Schwerdtfeger K. Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany--trends and the impact of the reunification. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Mar;147(3):231–42; discussion 242.
26. McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW. Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis. *Brain Inj.* 2013;27(1):31–40.
27. Majdan M, Plancikova D, Maas A, Polinder S, Feigin V, Theadom A, et al. Years of life lost due to traumatic brain injury in Europe: A cross-sectional analysis of 16 countries. *PLoS Med.* 2017 Jul;14(7):e1002331.
28. Leijdesdorff HA, van Dijk JTJM, Krijnen P, Vleggeert-Lankamp CLAM, Schipper IB. Injury pattern, hospital triage, and mortality of 1250 patients with severe traumatic brain injury caused by road traffic accidents. *J Neurotrauma.* 2014 Mar;31(5):459–65.
29. Kleiven S, Peloso PM, von Holst H. The epidemiology of head injuries in Sweden from 1987 to 2000. *Inj Control Saf Promot.* 2003 Sep;10(3):173–80.
30. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991–2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Inj.* 2008 Mar;22(3):205–14.
31. Alaranta H, Koskinen S, Leppanen L, Palomaki H. Nationwide epidemiology of hospitalized patients with first-time traumatic brain injury with special reference to prevention. *Wien Med Wochenschr.* 2000;150(22):444–8.
32. Shivaji T, Lee A, Dougall N, McMillan T, Stark C. The epidemiology of hospital treated traumatic brain injury in Scotland. *BMC Neurol.* 2014 Jan;14:2.
33. Scholten AC, Haagsma JA, Panneman MJM, van Beeck EF, Polinder S. Traumatic brain injury in the Netherlands: incidence, costs and disability-adjusted life years. *PLoS One.* 2014;9(10):e110905.
34. Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, Leitgeb J, Janciak I, Brazinova A, et al. Epidemiology, treatment and outcome of patients after severe traumatic brain injury in European regions with different economic status. *Eur J Public Health.* 2008 Dec;18(6):575–80.
35. Andriessen TMJC, Horn J, Franschman G, van der Naalt J, Haitsma I, Jacobs B, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Neurotrauma.* 2011 Oct;28(10):2019–31.
36. Majdan M, Rusnak M, Brazinova A, Mauritz W. Severity, Causes and Outcomes of Traumatic Brain Injuries Occurring at Different Locations: Implications for Prevention and Public Health. *Cent Eur J Public Health.* 2015 Jun;23(2):142–8.
37. Woods AJ, Porges EC, Bryant VE, Seider T, Gongvatana A, Kahler CW, et al. Current Heavy Alcohol Consumption is Associated with Greater Cognitive Impairment in Older Adults. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 Nov;40(11):2435–44.
38. Coronado VG, Thomas KE, Sattin RW, Johnson RL. The CDC traumatic brain injury surveillance system: characteristics of persons aged 65 years and older hospitalized with a TBI. *J Head Trauma Rehabil.* 2005;20(3):215–28.
39. Harvey LA, Close JCT. Traumatic brain injury in older adults: characteristics, causes and consequences. *Injury.* 2012 Nov;43(11):1821–6.
40. Gomez PA, Lobato RD, Boto GR, De la Lama A, Gonzalez PJ, de la Cruz J. Age and outcome after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(4):371–3.
41. Hukkelhoven CWPM, Steyerberg EW, Rampen AJJ, Farace E, Habbema JDF, Marshall LF, et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg.* 2003 Oct;99(4):666–73.
42. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* 2007 Feb;24(2):259–69.
43. Ostermann RC, Joestl J, Tiefenboeck TM, Lang N, Platzer P, Hofbauer M. Risk factors predicting prognosis and outcome of elderly patients with isolated traumatic brain injury. *J Orthop Surg Res.* 2018 Nov;13(1):277.
44. Kirkman MA, Jenks T, Bouamra O, Edwards A, Yates D, Wilson MH. Increased mortality associated with cerebral contusions following trauma in the elderly: bad patients or bad management? *J Neurotrauma.* 2013 Aug;30(16):1385–90.
45. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Nakashima R, Matsumoto A, Shishido H, et al. Association

- Between Comorbidities, Nutritional Status, and Anticlotting Drugs and Neurologic Outcomes in Geriatric Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg*. 2016 Sep;93:336–40.
46. Kumar RG, Juengst SB, Wang Z, Dams-O'Connor K, Dikmen SS, O'Neil-Pirozzi TM, et al. Epidemiology of Comorbid Conditions Among Adults 50 Years and Older With Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(1):15–24.
 47. Itshayek E, Rosenthal G, Fraifeld S, Perez-Sanchez X, Cohen JE, Spektor S. Delayed posttraumatic acute subdural hematoma in elderly patients on anticoagulation. *Neurosurgery*. 2006 May;58(5):E851–6; discussion E851–6.
 48. Tollefsen MH, Vik A, Skandsen T, Sandrod O, Deane SF, Rao V, et al. Patients with Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: Impact of Preinjury Platelet Inhibitor or Warfarin Treatment. *World Neurosurg*. 2018 Jun;114:e209–17.
 49. Prexl O, Bruckbauer M, Voelckel W, Grottko O, Ponschab M, Maegele M, et al. The impact of direct oral anticoagulants in traumatic brain injury patients greater than 60-years-old. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018 Mar;26(1):20.
 50. Peck KA, Calvo RY, Schechter MS, Sise CB, Kahl JE, Shackford MC, et al. The impact of preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents on outcomes in older patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Feb;76(2):431–6.
 51. Stocchetti N, Paterno R, Citerio G, Beretta L, Colombo A. Traumatic brain injury in an aging population. *J Neurotrauma*. 2012 Apr;29(6):1119–25.
 52. Wutzler S, Lefering R, Wafaisade A, Maegele M, Lustenberger T, Walcher F, et al. Aggressive operative treatment of isolated blunt traumatic brain injury in the elderly is associated with favourable outcome. *Injury*. 2015 Sep;46(9):1706–11.
 53. Dias C, Rocha J, Pereira E, Cerejo A. Traumatic brain injury in Portugal: trends in hospital admissions from 2000 to 2010. *Acta Med Port*. 2014;27(3):349–56.
 54. Fu TS, Jing R, Fu WW, Cusimano MD. Epidemiological Trends of Traumatic Brain Injury Identified in the Emergency Department in a Publicly-Insured Population, 2002-2010. *PLoS One*. 2016;11(1):e0145469.
 55. Stein SC, Georgoff P, Meghan S, Mizra K, Sonnad SS. 150 years of treating severe traumatic brain injury: a systematic review of progress in mortality. *J Neurotrauma*. 2010 Jul;27(7):1343–53.
 56. Reilly PL. Brain injury: the pathophysiology of the first hours. 'Talk and Die revisited'. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2001 Sep;8(5):398–403.
 57. Andriessen TMJC, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *J Cell Mol Med*. 2010 Oct;14(10):2381–92.
 58. Adams JH, Jennett B, Murray LS, Teasdale GM, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological findings in disabled survivors of a head injury. *J Neurotrauma*. 2011 May;28(5):701–9.
 59. RAND CW, COURVILLE CB. Histologic changes in the brain in cases of fatal injury to the head: alterations in nerve cells. *Arch Neurol Psychiatry*. 1946 Feb;55:79–110.
 60. Holbourn A. Mechanics of head injury. *Lancet*. 1943;242:438–41.
 61. STRICH SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1956 Aug;19(3):163–85.
 62. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*. 1982 Dec;12(6):557–63.
 63. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injuries caused by a fall. *Lancet (London, England)*. 1984 Dec;2(8417–8418):1420–2.
 64. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. Vol. 54, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. England; 1991. p. 481–3.
 65. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol*. 1982 Dec;12(6):564–74.
 66. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989 Jul;15(1):49–59.
 67. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Mar;150(3):663–72.
 68. Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain*. 1974 Dec;97(4):633–54.
 69. Ommaya. Why Neurobehavioral Sequelae Do Not Correlate with Head Injury Severity: A

- Biomechanical Explanation for the Traumatic Disturbances of Consciousness. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1997 Jul;2(3):163–76.
70. Xu K, Zhong G, Zhuang X. Actin, spectrin, and associated proteins form a periodic cytoskeletal structure in axons. *Science*. 2013 Jan;339(6118):452–6.
 71. Unsain N, Stefani FD, Caceres A. The Actin/Spectrin Membrane-Associated Periodic Skeleton in Neurons. *Front Synaptic Neurosci*. 2018;10:10.
 72. Povlishock JT, Becker DP. Fate of reactive axonal swellings induced by head injury. *Lab Invest*. 1985 May;52(5):540–52.
 73. Tang-Schomer MD, Johnson VE, Baas PW, Stewart W, Smith DH. Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):364–72.
 74. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett*. 1993 Oct;160(2):139–44.
 75. Smith DH, Chen XH, Xu BN, McIntosh TK, Gennarelli TA, Meaney DF. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997 Jul;56(7):822–34.
 76. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain*. 2000 Jul;123 (Pt 7):1327–38.
 77. Yoganandan N, Gennarelli TA, Zhang J, Pintar FA, Takhounts E, Ridella SA. Association of contact loading in diffuse axonal injuries from motor vehicle crashes. *J Trauma*. 2009 Feb;66(2):309–15.
 78. Cloots RJH, van Dommelen JAW, Kleiven S, Geers MGD. Multi-scale mechanics of traumatic brain injury: predicting axonal strains from head loads. *Biomech Model Mechanobiol*. 2013 Jan;12(1):137–50.
 79. Reeves TM, Phillips LL, Povlishock JT. Myelinated and unmyelinated axons of the corpus callosum differ in vulnerability and functional recovery following traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2005 Nov;196(1):126–37.
 80. Smith DH, Hicks R, Povlishock JT. Therapy development for diffuse axonal injury. *J Neurotrauma*. 2013 Mar;30(5):307–23.
 81. Tang-Schomer MD, Patel AR, Baas PW, Smith DH. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2010 May;24(5):1401–10.
 82. DiLeonardi AM, Huh JW, Raghupathi R. Impaired axonal transport and neurofilament compaction occur in separate populations of injured axons following diffuse brain injury in the immature rat. *Brain Res*. 2009 Mar;1263:174–82.
 83. Siedler DG, Chuah MI, Kirkcaldie MTK, Vickers JC, King AE. Diffuse axonal injury in brain trauma: insights from alterations in neurofilaments. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:429.
 84. Singleton RH, Stone JR, Okonkwo DO, Pellicane AJ, Povlishock JT. The immunophilin ligand FK506 attenuates axonal injury in an impact-acceleration model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2001 Jun;18(6):607–14.
 85. Cross DJ, Garwin GG, Cline MM, Richards TL, Yarnykh V, Mourad PD, et al. Paclitaxel improves outcome from traumatic brain injury. *Brain Res*. 2015 Aug;1618:299–308.
 86. Posmantur R, Kampfl A, Siman R, Liu J, Zhao X, Clifton GL, et al. A calpain inhibitor attenuates cortical cytoskeletal protein loss after experimental traumatic brain injury in the rat. *Neuroscience*. 1997 Apr;77(3):875–88.
 87. Christman CW, Grady MS, Walker SA, Holloway KL, Povlishock JT. Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans. *J Neurotrauma*. 1994 Apr;11(2):173–86.
 88. Maxwell WL, Povlishock JT, Graham DL. A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. *J Neurotrauma*. 1997 Jul;14(7):419–40.
 89. Ahmadzadeh H, Smith DH, Shenoy VB. Viscoelasticity of tau proteins leads to strain rate-dependent breaking of microtubules during axonal stretch injury: predictions from a mathematical model. *Biophys J*. 2014 Mar;106(5):1123–33.
 90. Hill CS, Coleman MP, Menon DK. Traumatic Axonal Injury: Mechanisms and Translational Opportunities. *Trends Neurosci*. 2016 May;39(5):311–24.
 91. Farkas O, Lifshitz J, Povlishock JT. Mechanoporation induced by diffuse traumatic brain injury: an irreversible or reversible response to injury? *J Neurosci*. 2006 Mar;26(12):3130–40.
 92. Wolf JA, Stys PK, Lusardi T, Meaney D, Smith DH. Traumatic axonal injury induces calcium

- influx modulated by tetrodotoxin-sensitive sodium channels. *J Neurosci*. 2001 Mar;21(6):1923–30.
93. Stirling DP, Cummins K, Wayne Chen SR, Stys P. Axoplasmic reticulum Ca(2+) release causes secondary degeneration of spinal axons. *Ann Neurol*. 2014 Feb;75(2):220–9.
 94. Barsukova AG, Forte M, Bourdette D. Focal increases of axoplasmic Ca2+, aggregation of sodium-calcium exchanger, N-type Ca2+ channel, and actin define the sites of spheroids in axons undergoing oxidative stress. *J Neurosci*. 2012 Aug;32(35):12028–37.
 95. Staal JA, Dickson TC, Gasperini R, Liu Y, Foa L, Vickers JC. Initial calcium release from intracellular stores followed by calcium dysregulation is linked to secondary axotomy following transient axonal stretch injury. *J Neurochem*. 2010 Mar;112(5):1147–55.
 96. Miller BF, Keles E, Tien L, Zhang J, Kaplan D, Lo EH, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Kollidon VA64 dissociate its protective effects from membrane resealing after controlled cortical impact in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Aug;34(8):1347–53.
 97. Luo C-L, Chen X-P, Li L-L, Li Q-Q, Li B-X, Xue A-M, et al. Poloxamer 188 attenuates in vitro traumatic brain injury-induced mitochondrial and lysosomal membrane permeabilization damage in cultured primary neurons. *J Neurotrauma*. 2013 Apr;30(7):597–607.
 98. Ping X, Jiang K, Lee S-Y, Cheng J-X, Jin X. PEG-PDLLA micelle treatment improves axonal function of the corpus callosum following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014 Jul;31(13):1172–9.
 99. Halestrap AP. What is the mitochondrial permeability transition pore? *J Mol Cell Cardiol*. 2009 Jun;46(6):821–31.
 100. Staal JA, Dickson TC, Chung RS, Vickers JC. Cyclosporin-A treatment attenuates delayed cytoskeletal alterations and secondary axotomy following mild axonal stretch injury. *Dev Neurobiol*. 2007 Dec;67(14):1831–42.
 101. Readnower RD, Pandya JD, McEwen ML, Pauly JR, Springer JE, Sullivan PG. Post-injury administration of the mitochondrial permeability transition pore inhibitor, NIM811, is neuroprotective and improves cognition after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 2011 Sep;28(9):1845–53.
 102. Kelley BJ, Lifshitz J, Povlishock JT. Neuroinflammatory responses after experimental diffuse traumatic brain injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Nov;66(11):989–1001.
 103. Helmy A, De Simoni M-G, Guilfoyle MR, Carpenter KLH, Hutchinson PJ. Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury. *Prog Neurobiol*. 2011 Nov;95(3):352–72.
 104. Thelin EP, Tajsic T, Zeiler FA, Menon DK, Hutchinson PJA, Carpenter KLH, et al. Monitoring the Neuroinflammatory Response Following Acute Brain Injury. *Front Neurol*. 2017;8:351.
 105. Witcher KG, Eiferman DS, Godbout JP. Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury. *Trends Neurosci*. 2015 Oct;38(10):609–20.
 106. Sierra A, Abiega O, Shahrzad A, Neumann H. Janus-faced microglia: beneficial and detrimental consequences of microglial phagocytosis. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:6.
 107. Helmy A, Guilfoyle MR, Carpenter KLH, Pickard JD, Menon DK, Hutchinson PJ. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist promotes M1 microglia biased cytokines and chemokines following human traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Aug;36(8):1434–48.
 108. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004 Oct;364(9442):1321–8.
 109. Carpenter KLH, Czosnyka M, Jalloh I, Newcombe VFJ, Helmy A, Shannon RJ, et al. Systemic, local, and imaging biomarkers of brain injury: more needed, and better use of those already established? *Front Neurol*. 2015;6:26.
 110. Pineda JA, Lewis SB, Valadka AB, Papa L, Hannay HJ, Heaton SC, et al. Clinical significance of alphaII-spectrin breakdown products in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):354–66.
 111. Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Wolf SE, Minei JP. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2014 Nov;121(5):1232–8.
 112. Shahim P, Gren M, Liman V, Andreasson U, Norgren N, Tegner Y, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2016 Nov;6:36791.
 113. Magnoni S, Esparza TJ, Conte V, Carbonara M, Carrabba G, Holtzman DM, et al. Tau

- elevations in the brain extracellular space correlate with reduced amyloid-beta levels and predict adverse clinical outcomes after severe traumatic brain injury. *Brain*. 2012 Apr;135(Pt 4):1268–80.
114. Gatson JW, Warren V, Abdelfattah K, Wolf S, Hynan LS, Moore C, et al. Detection of beta-amyloid oligomers as a predictor of neurological outcome after brain injury. *J Neurosurg*. 2013 Jun;118(6):1336–42.
 115. Solmaz B, Tunc B, Parker D, Whyte J, Hart T, Rabinowitz A, et al. Assessing connectivity related injury burden in diffuse traumatic brain injury. *Hum Brain Mapp*. 2017 Jun;38(6):2913–22.
 116. Blaya MO, Bramlett HM, Naidoo J, Pieper AA, Dietrich WD. Neuroprotective efficacy of a proneurogenic compound after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014 Mar;31(5):476–86.
 117. Erb DE, Povlishock JT. Neuroplasticity following traumatic brain injury: a study of GABAergic terminal loss and recovery in the cat dorsal lateral vestibular nucleus. *Exp brain Res*. 1991;83(2):253–67.
 118. Phillips LL, Lyeth BG, Hamm RJ, Povlishock JT. Combined fluid percussion brain injury and entorhinal cortical lesion: a model for assessing the interaction between neuroexcitation and deafferentation. *J Neurotrauma*. 1994 Dec;11(6):641–56.
 119. Phillips LL, Reeves TM. Interactive pathology following traumatic brain injury modifies hippocampal plasticity. *Restor Neurol Neurosci*. 2001;19(3–4):213–35.
 120. Reeves TM, Prins ML, Zhu J, Povlishock JT, Phillips LL. Matrix metalloproteinase inhibition alters functional and structural correlates of deafferentation-induced sprouting in the dentate gyrus. *J Neurosci*. 2003 Nov;23(32):10182–9.
 121. Faló MC, Fillmore HL, Reeves TM, Phillips LL. Matrix metalloproteinase-3 expression profile differentiates adaptive and maladaptive synaptic plasticity induced by traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2006 Sep;84(4):768–81.
 122. Marshall LF, Toole BM, Bowers SA. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment. *J Neurosurg*. 1983 Aug;59(2):285–8.
 123. Lobato RD, Sarabia R, Rivas JJ, Cordobes F, Castro S, Muñoz MJ, et al. Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications. *J Neurosurg*. 1986 Dec;65(6):784–9.
 124. Poca MA, Sahuquillo J, Baguena M, Pedraza S, Gracia RM, Rubio E. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:27–30.
 125. Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, de la Fuente M, Montero A, Barcena A, et al. Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. *J Neurosurg*. 1983 Nov;59(5):762–74.
 126. Lee B, Newberg A. Neuroimaging in traumatic brain injury. 2005 Apr;2(2):372–83.
 127. Toyama Y, Kobayashi T, Nishiyama Y, Satoh K, Ohkawa M, Seki K. CT for acute stage of closed head injury. *Radiat Med*. 2005 Aug;23(5):309–16.
 128. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B, Dunn VD. Prospective comparative study of intermediate-field MR and CT in the evaluation of closed head trauma. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Mar;150(3):673–82.
 129. Lagares A, Ramos A, Alday R, Ballenilla F, Perez-Nunez A, Arrese I, et al. [Magnetic resonance in moderate and severe head injury: comparative study of CT and MR findings. Characteristics related to the presence and location of diffuse axonal injury in MR]. *Neurocirugia (Astur)*. 2006 Apr;17(2):105–18.
 130. Brandstack N, Kurki T, Tenovuo O, Isoniemi H. MR imaging of head trauma: visibility of contusions and other intraparenchymal injuries in early and late stage. *Brain Inj*. 2006 Apr;20(4):409–16.
 131. Moen KG, Brezova V, Skandsen T, Haberg AK, Folvik M, Vik A. Traumatic axonal injury: the prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma*. 2014 Sep;31(17):1486–96.
 132. Moen KG, Skandsen T, Folvik M, Brezova V, Kvistad KA, Rydland J, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Dec;83(12):1193–200.
 133. Parizel PM, Van Goethem JW, Ozsarlak O, Maes M, Phillips CD. New developments in the neuroradiological diagnosis of craniocerebral trauma. *Eur Radiol*. 2005 Mar;15(3):569–81.
 134. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, Nickerson JP, Wall CJ, Shutter LA, et al. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol*. 2004 Jul;56(1):36–50.
 135. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated

- with chronic traumatic brain injury: evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1049–56.
136. Cicuendez M, Castano-Leon A, Ramos A, Hilario A, Gomez PA, Lagares A. [Magnetic resonance in traumatic brain injury: A comparative study of the different conventional magnetic resonance imaging sequences and their diagnostic value in diffuse axonal injury]. *Neurocirugia (Astur)*. 2017 Nov;28(6):266–75.
 137. Lagares A, Ramos A, Perez-Nunez A, Ballenilla F, Alday R, Gomez PA, et al. The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Apr;151(4):341–56.
 138. Paterakis K, Karantanas AH, Komnos A, Volikas Z. Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. *J Trauma*. 2000 Dec;49(6):1071–5.
 139. Wedekind C, Hesselmann V, Lippert-Gruner M, Ebel M. Trauma to the pontomesencephalic brainstem—a major clue to the prognosis of severe traumatic brain injury. *Br J Neurosurg*. 2002 Jun;16(3):256–60.
 140. Hilario A, Ramos A, Millan JM, Salvador E, Gomez PA, Cicuendez M, et al. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Nov;33(10):1925–31.
 141. Cicuendez M, Castano-Leon A, Ramos A, Hilario A, Gomez PA, Lagares A. The added prognostic value of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury: The importance of traumatic axonal injury when performing ordinal logistic regression. *J Neuroradiol*. 2018 Sep;
 142. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Dohring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(3):263–71.
 143. Hoelper BM, Soldner F, Chone L, Wallenfang T. Effect of intracerebral lesions detected in early MRI on outcome after acute brain injury. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:265–7.
 144. Kesler SR, Adams HF, Bigler ED. SPECT, MR and quantitative MR imaging: correlates with neuropsychological and psychological outcome in traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2000 Oct;14(10):851–7.
 145. Marquez de la Plata C, Ardelean A, Koovakkattu D, Srinivasan P, Miller A, Phuong V, et al. Magnetic resonance imaging of diffuse axonal injury: quantitative assessment of white matter lesion volume. *J Neurotrauma*. 2007 Apr;24(4):591–8.
 146. Pierallini A, Pantano P, Fantozzi LM, Bonamini M, Vichi R, Zylberman R, et al. Correlation between MRI findings and long-term outcome in patients with severe brain trauma. *Neuroradiology*. 2000 Dec;42(12):860–7.
 147. Cicuendez M, Castano-Leon A, Ramos A, Hilario A, Gomez PA, Lagares A. Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jan;159(1):25–32.
 148. Shams S, Martola J, Cavallin L, Granberg T, Shams M, Aspelin P, et al. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Jun;36(6):1089–95.
 149. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):232–52.
 150. Toth A, Berente Z, Bogner P, Kornyei B, Balogh B, Czeiter E, et al. Cerebral microbleeds temporarily become less visible or invisible in acute susceptibility weighted magnetic resonance imaging: a rat study. *J Neurotrauma*. 2018 Nov;
 151. Ashwal S, Babikian T, Gardner-Nichols J, Freier M-C, Tong KA, Holshouser BA. Susceptibility-weighted imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in assessment of outcome after pediatric traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Dec;87(12 Suppl 2):S50–8.
 152. Abu Hamdeh S, Marklund N, Lannsjö M, Howells T, Raininko R, Wikström J, et al. Extended Anatomical Grading in Diffuse Axonal Injury Using MRI: Hemorrhagic Lesions in the Substantia Nigra and Mesencephalic Tegmentum Indicate Poor Long-Term Outcome. *J Neurotrauma*. 2017 Jan;34(2):341–52.
 153. Chastain CA, Oyoyo UE, Zipperman M, Joo E, Ashwal S, Shutter LA, et al. Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *J Neurotrauma*. 2009 Aug;26(8):1183–96.
 154. Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S. Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook.

Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook. 2016.

155. Mori S, Tournier JD. Introduction to Diffusion Tensor Imaging. Introduction to Diffusion Tensor Imaging. 2014.
156. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):435-55.
157. Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med*. 2001 Feb;45(2):191-5.
158. Huppi PS, Maier SE, Peled S, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz FA, et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):584-90.
159. Beaulieu C, Allen PS. Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med*. 1994 Apr;31(4):394-400.
160. Li J, Li X-Y, Feng D-F, Gu L. Quantitative evaluation of microscopic injury with diffusion tensor imaging in a rat model of diffuse axonal injury. *Eur J Neurosci*. 2011 Mar;33(5):933-45.
161. Li S, Sun Y, Shan D, Feng B, Xing J, Duan Y, et al. Temporal profiles of axonal injury following impact acceleration traumatic brain injury in rats--a comparative study with diffusion tensor imaging and morphological analysis. *Int J Legal Med*. 2013 Jan;127(1):159-67.
162. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002 Nov;17(3):1429-36.
163. Mac Donald CL, Dikranian K, Bayly P, Holtzman D, Brody D. Diffusion tensor imaging reliably detects experimental traumatic axonal injury and indicates approximate time of injury. *J Neurosci*. 2007 Oct;27(44):11869-76.
164. Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, Bayly P V, Holtzman DM, Brody DL. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2007 May;205(1):116-31.
165. Magnoni S, Mac Donald CL, Esparza TJ, Conte V, Sorrell J, Macri M, et al. Quantitative assessments of traumatic axonal injury in human brain: concordance of microdialysis and advanced MRI. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2263-77.
166. Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(11):2064-74.
167. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, Rogers BP, Dempsey RJ, Meyerand ME. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 May;23(5):794-802.
168. Huisman TAGM, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar;25(3):370-6.
169. Newcombe VFJ, Williams GB, Nortje J, Bradley PG, Harding SG, Smielewski P, et al. Analysis of acute traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging. *Br J Neurosurg*. 2007 Aug;21(4):340-8.
170. Wang JY, Bakhadirov K, Devous MDS, Abdi H, McColl R, Moore C, et al. Diffusion tensor tractography of traumatic diffuse axonal injury. *Arch Neurol*. 2008 May;65(5):619-26.
171. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Chaudhry C, Srivastava A, Saksena S, et al. Comparative evaluation of corpus callosum DTI metrics in acute mild and moderate traumatic brain injury: its correlation with neuropsychometric tests. *Brain Inj*. 2009 Jul;23(7):675-85.
172. Matsushita M, Hosoda K, Naitoh Y, Yamashita H, Kohmura E. Utility of diffusion tensor imaging in the acute stage of mild to moderate traumatic brain injury for detecting white matter lesions and predicting long-term cognitive function in adults. *J Neurosurg*. 2011 Jul;115(1):130-9.
173. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, Lehericy S, Benali H, Galanaud D. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum Brain Mapp*. 2009 Dec;30(12):3924-33.
174. Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, Stevens RD, Sanchez P, Tollard E, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology*. 2012 Dec;117(6):1300-10.
175. Sener S, Van Hecke W, Feyen BFE, Van der Steen G, Pullens P, Van de Hauwe L, et al. Diffusion Tensor Imaging: A Possible Biomarker in Severe Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? *Neurosurgery*. 2016 Dec;79(6):786-93.
176. Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, Tadie M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain

- injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Oct;29(9):1730–5.
177. Zhang J, Tian L, Zhang L, Cheng R, Wei R, He F, et al. Relationship between white matter integrity and post-traumatic cognitive deficits: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan;90(1):98–107.
178. Wallace EJ, Mathias JL, Ward L. The relationship between diffusion tensor imaging findings and cognitive outcomes following adult traumatic brain injury: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep;92:93–103.
179. Dinkel J, Drier A, Khalilzadeh O, Perlberg V, Czernecki V, Gupta R, et al. Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury: a 5-year prospective cohort. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Jan;35(1):23–9.
180. Edlow BL, Copen WA, Izzy S, Bakhadirov K, van der Kouwe A, Glenn MB, et al. Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury: a longitudinal analysis. *BMC Neurol*. 2016 Jan;16:2.
181. Perez AM, Adler J, Kulkarni N, Strain JF, Womack KB, Diaz-Arrastia R, et al. Longitudinal white matter changes after traumatic axonal injury. *J Neurotrauma*. 2014 Sep;31(17):1478–85.
182. Farbota KD, Bendlin BB, Alexander AL, Rowley HA, Dempsey RJ, Johnson SC. Longitudinal diffusion tensor imaging and neuropsychological correlates in traumatic brain injury patients. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:160.
183. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P, et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain*. 2008 Feb;131(Pt 2):559–72.
184. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage*. 2008 Aug;42(2):503–14.
185. Adnan A, Crawley A, Mikulis D, Moscovitch M, Colella B, Green R. Moderate-severe traumatic brain injury causes delayed loss of white matter integrity: evidence of fornix deterioration in the chronic stage of injury. *Brain Inj*. 2013;27(12):1415–22.
186. Newcombe VFJ, Correia MM, Ledig C, Abate MG, Outtrim JG, Chatfield D, et al. Dynamic Changes in White Matter Abnormalities Correlate With Late Improvement and Deterioration Following TBI: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Jan;30(1):49–62.
187. Signoretti S, Marmarou A, Aygok GA, Fatouros PP, Portella G, Bullock RM. Assessment of mitochondrial impairment in traumatic brain injury using high-resolution proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*. 2008 Jan;108(1):42–52.
188. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar;1(7905):480–4.
189. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*. 1998 Aug;15(8):573–85.
190. Wilson L, Stewart W, Dams-O'Connor K, Diaz-Arrastia R, Horton L, Menon DK, et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol*. 2017 Oct;16(10):813–25.
191. Tate RL, Godbee K, Sigmundsdottir L. A systematic review of assessment tools for adults used in traumatic brain injury research and their relationship to the ICF. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(4):729–50.
192. Kean J, Malec JF. Towards a better measure of brain injury outcome: new measures or a new metric? Vol. 95. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. United States; 2014. p. 1225–8.
193. Prigatano GP. Disturbances of self-awareness and rehabilitation of patients with traumatic brain injury: a 20-year perspective. *J Head Trauma Rehabil*. 2005;20(1):19–29.
194. Merz ZC, Roskos PT, Gfeller JD, Bucholz RD. Impact of psychiatric symptomatology on neuropsychological assessment performance in persons with TBI: A comparison of OEF/OIF veteran and civilian samples. *Brain Inj*. 2017;31(11):1422–8.
195. Roozenbeek B, Lingsma HF, Perel P, Edwards P, Roberts I, Murray GD, et al. The added value of ordinal analysis in clinical trials: an example in traumatic brain injury. *Crit Care*. 2011;15(3):R127.
196. Maas AIR, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh GS, et al. Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *Lancet Neurol*. 2013 Dec;12(12):1200–10.

197. Murray GD, Barer D, Choi S, Fernandes H, Gregson B, Lees KR, et al. Design and analysis of phase III trials with ordered outcome scales: the concept of the sliding dichotomy. *J Neurotrauma*. 2005 May;22(5):511–7.
198. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AIR. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):543–54.
199. Maas AIR, Menon DK, Lingsma HF, Pineda JA, Sandel ME, Manley GT. Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. *J Neurotrauma*. 2012 Jan;29(1):32–46.
200. Hukkelhoven CWPM, Steyerberg EW, Habbema JDF, Maas AIR. Admission of patients with severe and moderate traumatic brain injury to specialized ICU facilities: a search for triage criteria. *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):799–806.
201. Farace E, Alves WM. Do women fare worse? A metaanalysis of gender differences in outcome after traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2000;8(1):e6.
202. Arango-Lasprilla JC, Rosenthal M, Deluca J, Komaroff E, Sherer M, Cifu D, et al. Traumatic brain injury and functional outcomes: does minority status matter? *Brain Inj*. 2007 Jun;21(7):701–8.
203. Lawrence DW, Comper P, Hutchison MG, Sharma B. The role of apolipoprotein E epsilon (epsilon)-4 allele on outcome following traumatic brain injury: A systematic review. *Brain Inj*. 2015;29(9):1018–31.
204. Zhou W, Xu D, Peng X, Zhang Q, Jia J, Crutcher KA. Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008 Apr;25(4):279–90.
205. Teasdale GM, Murray GD, Nicoll JAR. The association between APOE epsilon4, age and outcome after head injury: a prospective cohort study. *Brain*. 2005 Nov;128(Pt 11):2556–61.
206. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995 Mar;45(3 Pt 1):555–7.
207. Sundstrom A, Nilsson L-G, Cruts M, Adolfsson R, Van Broeckhoven C, Nyberg L. Increased risk of dementia following mild head injury for carriers but not for non-carriers of the APOE epsilon4 allele. *Int psychogeriatrics*. 2007 Feb;19(1):159–65.
208. Bulstrode H, Nicoll JAR, Hudson G, Chinnery PF, Di Pietro V, Belli A. Mitochondrial DNA and traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2014 Feb;75(2):186–95.
209. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Murray GD, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):270–80.
210. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *J Trauma*. 1994 Jan;36(1):89–95.
211. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):161–2.
212. Ross SE, Leipold C, Terregino C, O'Malley KF. Efficacy of the motor component of the Glasgow Coma Scale in trauma triage. *J Trauma*. 1998 Jul;45(1):42–4.
213. Dikmen SS, Machamer JE, Powell JM, Temkin NR. Outcome 3 to 5 years after moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Oct;84(10):1449–57.
214. Sherer M, Sander AM, Nick TG, High WMJ, Malec JF, Rosenthal M. Early cognitive status and productivity outcome after traumatic brain injury: findings from the TBI model systems. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 Feb;83(2):183–92.
215. Temkin NR, Machamer JE, Dikmen SS. Correlates of functional status 3–5 years after traumatic brain injury with CT abnormalities. *J Neurotrauma*. 2003 Mar;20(3):229–41.
216. Novack TA, Bush BA, Meythaler JM, Canupp K. Outcome after traumatic brain injury: pathway analysis of contributions from premorbid, injury severity, and recovery variables. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Mar;82(3):300–5.
217. Bush BA, Novack TA, Malec JF, Stringer AY, Millis SR, Madan A. Validation of a model for evaluating outcome after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Dec;84(12):1803–7.
218. Butcher I, McHugh GS, Lu J, Steyerberg EW, Hernandez A V, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of cause of injury in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):281–6.
219. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*.

2007 Feb;24(2):287–93.

220. van Leeuwen N, Lingsma HF, Perel P, Lecky F, Roozenbeek B, Lu J, et al. Prognostic value of major extracranial injury in traumatic brain injury: an individual patient data meta-analysis in 39,274 patients. *Neurosurgery*. 2012 Apr;70(4):811–8; discussion 818.
221. Lingsma H, Andriessen TMJC, Haitsema I, Horn J, van der Naalt J, Franschman G, et al. Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the IMPACT models and the role of extracranial injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Feb;74(2):639–46.
222. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Buki A, Bellander B-M, et al. Serial Sampling of Serum Protein Biomarkers for Monitoring Human Traumatic Brain Injury Dynamics: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2017;8:300.
223. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S287–92.
224. Maas AIR, Hukkelhoven CWPM, Marshall LF, Steyerberg EW. Prediction of outcome in traumatic brain injury with computed tomographic characteristics: a comparison between the computed tomographic classification and combinations of computed tomographic predictors. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1173–82.
225. Raj R, Siironen J, Skrifvars MB, Hernesniemi J, Kivisaari R. Predicting outcome in traumatic brain injury: development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki computerized tomography score). *Neurosurgery*. 2014 Dec;75(6):632–7.
226. Servadei F, Murray GD, Penny K, Teasdale GM, Dearden M, Iannotti F, et al. The value of the “worst” computed tomographic scan in clinical studies of moderate and severe head injury. *European Brain Injury Consortium. Neurosurgery*. 2000 Jan;46(1):70–7.
227. Yuh EL, Cooper SR, Ferguson AR, Manley GT. Quantitative CT improves outcome prediction in acute traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012 Mar;29(5):735–46.
228. Hellyer PJ, Leech R, Ham TE, Bonnelle V, Sharp DJ. Individual prediction of white matter injury following traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2013 Apr;73(4):489–99.
229. Mushkudiani NA, Hukkelhoven CWPM, Hernandez AV, Murray GD, Choi SC, Maas AIR, et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):331–43.
230. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006 Nov;6:38.
231. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014 Aug;35(29):1925–31.
232. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FEJ, Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med*. 2000 Apr;19(8):1059–79.
233. Steyerberg EW, Harrell FEJ, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):774–81.
234. Vergouwe Y, Moons KGM, Steyerberg EW. External validity of risk models: Use of benchmark values to disentangle a case-mix effect from incorrect coefficients. *Am J Epidemiol*. 2010 Oct;172(8):971–80.
235. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan;80(1):6–15.
236. Pillai S V, Kolluri VR, Praharaj SS. Outcome prediction model for severe diffuse brain injuries: development and evaluation. *Neurol India*. 2003 Sep;51(3):345–9.
237. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD. Predicting survival using simple clinical variables: a case study in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jan;66(1):20–5.
238. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD. Adding insult to injury: the prognostic value of early secondary insults for survival after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jan;66(1):26–31.
239. Hukkelhoven CWPM, Steyerberg EW, Habbema JDF, Farace E, Marmarou A, Murray GD, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J Neurotrauma*. 2005 Oct;22(10):1025–39.
240. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic

scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008 Aug;5(8):e165; discussion e165.

241. Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, Poccock S, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ*. 2008 Feb;336(7641):425–9.
242. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic mo. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1609–17.
243. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012 Jan;29(1):47–52.
244. Roozenbeek B, Chiu Y-L, Lingsma HF, Gerber LM, Steyerberg EW, Ghajar J, et al. Predicting 14-day mortality after severe traumatic brain injury: application of the IMPACT models in the brain trauma foundation TBI-trac(R) New York State database. *J Neurotrauma*. 2012 May;29(7):1306–12.
245. Han J, King NKK, Neilson SJ, Gandhi MP, Ng I. External validation of the CRASH and IMPACT prognostic models in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014 Jul;31(13):1146–52.
246. Wong GKC, Teoh J, Yeung J, Chan E, Siu E, Woo P, et al. Outcomes of traumatic brain injury in Hong Kong: validation with the TRISS, CRASH, and IMPACT models. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2013 Dec;20(12):1693–6.
247. Majdan M, Lingsma HF, Nieboer D, Mauritz W, Rusnak M, Steyerberg EW. Performance of IMPACT, CRASH and Nijmegen models in predicting six month outcome of patients with severe or moderate TBI: an external validation study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014 Nov;22:68.
248. Harrison DA, Prabhu G, Grieve R, Harvey SE, Sadique MZ, Gomes M, et al. Risk Adjustment In Neurocritical care (RAIN)--prospective validation of risk prediction models for adult patients with acute traumatic brain injury to use to evaluate the optimum location and comparative costs of neurocritical care: a cohort study. *Health Technol Assess*. 2013 Jun;17(23):vii–viii, 1–350.
249. Sun H, Lingsma HF, Steyerberg EW, Maas AIR. External Validation of the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury: Prognostic Models for Traumatic Brain Injury on the Study of the Neuroprotective Activity of Progesterone in Severe Traumatic Brain I. *J Neurotrauma*. 2016 Aug;33(16):1535–43.
250. Honeybul S, Ho KM. Predicting long-term neurological outcomes after severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy: A comparison of the CRASH and IMPACT prognostic models. *Injury*. 2016 Sep;47(9):1886–92.
251. Lund SB, Gjeilo KH, Moen KG, Schirmer-Mikalsen K, Skandsen T, Vik A. Moderate traumatic brain injury, acute phase course and deviations in physiological variables: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 May;24:77.
252. van der Naalt J, Timmerman ME, de Koning ME, van der Horn HJ, Scheenen ME, Jacobs B, et al. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT): an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2017 Jul;16(7):532–40.
253. Silverberg ND, Gardner AJ, Brubacher JR, Panenka WJ, Li JJ, Iverson GL. Systematic review of multivariable prognostic models for mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015 Apr;32(8):517–26.
254. Lingsma HF, Yue JK, Maas AIR, Steyerberg EW, Manley GT. Outcome prediction after mild and complicated mild traumatic brain injury: external validation of existing models and identification of new predictors using the TRACK-TBI pilot study. *J Neurotrauma*. 2015 Jan;32(2):83–94.
255. Roozenbeek B, Maas AIR, Lingsma HF, Butcher I, Lu J, Marmarou A, et al. Baseline characteristics and statistical power in randomized controlled trials: selection, prognostic targeting, or covariate adjustment? *Crit Care Med*. 2009 Oct;37(10):2683–90.
256. Roozenbeek B, Maas AIR, Marmarou A, Butcher I, Lingsma HF, Lu J, et al. The influence of enrollment criteria on recruitment and outcome distribution in traumatic brain injury studies: results from the impact study. *J Neurotrauma*. 2009 Jul;26(7):1069–75.
257. Maas AIR, Menon DK, Steyerberg EW, Citerio G, Lecky F, Manley GT, et al. Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): a prospective longitudinal observational study. *Neurosurgery*. 2015 Jan;76(1):67–80.
258. Raj R, Kaprio J, Korja M, Mikkonen ED, Jousilahti P, Siironen J. Risk of hospitalization with neurodegenerative disease after moderate-to-severe traumatic brain injury in the working-age population: A retrospective cohort study using the Finnish national health registries. *PLoS Med*.

2017 Jul;14(7):e1002316.

259. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Goldman S, Tanner CM, Yaffe K. Traumatic brain injury in later life increases risk for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2015 Jun;77(6):987–95.
260. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, Leverenz JB, Keene CD, et al. Association of Traumatic Brain Injury With Late-Life Neurodegenerative Conditions and Neuropathologic Findings. *JAMA Neurol*. 2016 Sep;73(9):1062–9.
261. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):857–62.
262. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol*. 2012 Mar;22(2):142–9.
263. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch Neurol*. 2012 Oct;69(10):1245–51.
264. Johnson VE, Stewart W, Graham DI, Stewart JE, Praestgaard AH, Smith DH. A neprilysin polymorphism and amyloid-beta plaques after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009 Aug;26(8):1197–202.
265. Corsellis JA, Bruton CJ, Freeman-Browne D. The aftermath of boxing. *Psychol Med*. 1973 Aug;3(3):270–303.
266. Roberts GW, Allsop D, Bruton C. The occult aftermath of boxing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 May;53(5):373–8.
267. Tokuda T, Ikeda S, Yanagisawa N, Ihara Y, Glenner GG. Re-examination of ex-boxers' brains using immunohistochemistry with antibodies to amyloid beta-protein and tau protein. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):280–5.
268. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Seichepine DR, Montenigro PH, Riley DO, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology*. 2013 Sep;81(13):1122–9.
269. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, Abdolmohammadi B, Alvarez VE, Huber BR, et al. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 2017 Jul;318(4):360–70.
270. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, Litvan I, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016 Jan;131(1):75–86.
271. Deshpande SK, Hasegawa RB, Rabinowitz AR, Whyte J, Roan CL, Tabatabaei A, et al. Association of Playing High School Football With Cognition and Mental Health Later in Life. *JAMA Neurol*. 2017 Aug;74(8):909–18.
272. Guskiewicz KM, Marshall SW, Bailes J, McCrea M, Cantu RC, Randolph C, et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*. 2005 Oct;57(4):719–26.
273. Burke JF, Stulc JL, Skolarus LE, Sears ED, Zahuranec DB, Morgenstern LB. Traumatic brain injury may be an independent risk factor for stroke. *Neurology*. 2013 Jul;81(1):33–9.
274. Christensen J. Traumatic brain injury: risks of epilepsy and implications for medicolegal assessment. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:43–7.
275. Greenspan L, McLellan BA, Greig H. Abbreviated Injury Scale and Injury Severity Score: a scoring chart. *J Trauma*. 1985 Jan;25(1):60–4.
276. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2015;127:3–13.
277. Lieutaud T, Gadegbeku B, Ndiaye A, Chiron M, Viallon V. The Decrease in Traumatic Brain Injury Epidemics Deriving from Road Traffic Collision Following Strengthened Legislative Measures in France. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167082.
278. Novoa AM, Perez K, Santamarina-Rubio E, Borrell C. Effect on road traffic injuries of criminalizing road traffic offences: a time-series study. *Bull World Health Organ*. 2011 Jun;89(6):422–31.
279. Castillo-Manzano JI, Castro-Nuno M, Pedregal DJ. An econometric analysis of the effects of the penalty points system driver's license in Spain. *Accid Anal Prev*. 2010 Jul;42(4):1310–9.
280. Castillo-Manzano, JI, Castro-Nuño M. Driving licenses based on points systems: Efficient road safety strategy or latest fashion in global transport policy? A worldwide meta-analysis. *Transp Policy*. 2012;21:191–201.
281. Rosso A, Brazinova A, Janciak I, Wilbacher I, Rusnak M, Mauritz W. Severe traumatic brain injury in Austria II: epidemiology of hospital admissions. *Wien Klin Wochenschr*. 2007 Feb;119(1–

- 2):29–34.
282. Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, Venkatesh B, Jones D, Higgins A, et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in australia and new zealand. *J Trauma*. 2008 Apr;64(4):854–62.
283. Prabhakaran K, Petrone P, Lombardo G, Stoller C, Policastro A, Marini CP. Mortality rates of severe traumatic brain injury patients: impact of direct versus nondirect transfers. *J Surg Res*. 2017 Nov;219:66–71.
284. Aiolfi A, Benjamin E, Recinos G, De Leon Castro A, Inaba K, Demetriades D. Air Versus Ground Transportation in Isolated Severe Head Trauma: A National Trauma Data Bank Study. *J Emerg Med*. 2018 Mar;54(3):328–34.
285. Denninghoff KR, Nuno T, Pauls Q, Yeatts SD, Silbergleit R, Palesch YY, et al. Prehospital Intubation is Associated with Favorable Outcomes and Lower Mortality in ProTECT III. *Prehospital Emerg care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2017;21(5):539–44.
286. Haltmeier T, Benjamin E, Siboni S, Dilektasli E, Inaba K, Demetriades D. Prehospital intubation for isolated severe blunt traumatic brain injury: worse outcomes and higher mortality. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017 Dec;43(6):731–9.
287. Bossers SM, Schwarte LA, Loer SA, Twisk JWR, Boer C, Schober P. Experience in Prehospital Endotracheal Intubation Significantly Influences Mortality of Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141034.
288. Vilalta J, Bosch J, Castano CH, Poca MA, Rubio E, Godet C, et al. [Epidemiology of head traumas. "Barcelona" data base. Objectives, design and analysis of 584 cases]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1992;39(5):277–81.
289. Reith FCM, Brennan PM, Maas AIR, Teasdale GM. Lack of Standardization in the Use of the Glasgow Coma Scale: Results of International Surveys. *J Neurotrauma*. 2016 Jan;33(1):89–94.
290. Reith FC, Synnot A, van den Brande R, Gruen RL, Maas AI. Factors Influencing the Reliability of the Glasgow Coma Scale: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2017 Jun;80(6):829–39.
291. Savitsky B, Givon A, Rozenfeld M, Radomislensky I, Peleg K. Traumatic brain injury: It is all about definition. *Brain Inj*. 2016;30(10):1194–200.
292. Reith FCM, Lingsma HF, Gabbe BJ, Lecky FE, Roberts I, Maas AIR. Differential effects of the Glasgow Coma Scale Score and its Components: An analysis of 54,069 patients with traumatic brain injury. *Injury*. 2017 Sep;48(9):1932–43.
293. Marmarou A, Lu J, Butcher I, McHugh GS, Mushkudiani NA, Murray GD, et al. IMPACT database of traumatic brain injury: design and description. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):239–50.
294. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, Cohadon F, Dearden M, Iannotti F, et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(3):223–36.
295. Majdan M, Steyerberg EW, Nieboer D, Mauritz W, Rusnak M, Lingsma HF. Glasgow coma scale motor score and pupillary reaction to predict six-month mortality in patients with traumatic brain injury: comparison of field and admission assessment. *J Neurotrauma*. 2015 Jan;32(2):101–8.
296. Lawrence T, Helmy A, Bouamra O, Woodford M, Lecky F, Hutchinson PJ. Traumatic brain injury in England and Wales: prospective audit of epidemiology, complications and standardised mortality. *BMJ Open*. 2016 Nov;6(11):e012197.
297. Raj R, Bendel S, Reinikainen M, Hoppu S, Luoto T, Ala-Kokko T, et al. Traumatic brain injury patient volume and mortality in neurosurgical intensive care units: a Finnish nationwide study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 Nov;24(1):133.
298. Castano-Leon AM, Lora D, Munarriz PM, Cepeda S, Paredes I, de la Cruz J, et al. Predicting Outcomes after Severe and Moderate Traumatic Brain Injury: An External Validation of Impact and Crash Prognostic Models in a Large Spanish Cohort. *J Neurotrauma*. 2016 Sep;33(17):1598–606.
299. Wan X, Zhao K, Wang S, Zhang H, Zeng L, Wang Y, et al. Is It Reliable to Predict the Outcome of Elderly Patients with Severe Traumatic Brain Injury Using the IMPACT Prognostic Calculator? *World Neurosurg*. 2017 Jul;103:584–90.
300. Charry JD, Tejada JH, Pinzon MA, Tejada WA, Ochoa JD, Falla M, et al. Predicted Unfavorable Neurologic Outcome Is Overestimated by the Marshall Computed Tomography Score, Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury (CRASH), and International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic B. *World Neurosurg*. 2017 May;101:554–8.
301. Han JX, See AAQ, Gandhi M, King NKK. Models of Mortality and Morbidity in Severe Traumatic Brain Injury: An Analysis of a Singapore Neurotrauma Database. *World Neurosurg*. 2017 Dec;108:885–893.e1.

302. Gomez PA, Castano-Leon AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A. Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugia (Astur)*. 2014;25(5):199–210.
303. Volpi PC, Robba C, Rota M, Vargiolu A, Citerio G. Trajectories of early secondary insults correlate to outcomes of traumatic brain injury: results from a large, single centre, observational study. *BMC Emerg Med*. 2018 Dec;18(1):52.
304. Hans van Houwelingen HP. Dynamic prediction in clinical survival análisis. 1st Editio. PRESS C, editor. Taylor&Francis; 2011.
305. Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF, Yue JK, Ferguson AR, Gordon WA, et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2013 Feb;73(2):224–35.
306. Hunter LE, Lubin N, Glassman N, Xue X, Spira M, Lipton ML. Comparing Region of Interest vs. Voxel-Wise Diffusion Tensor Imaging Analytic Methods in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2018 Oct;
307. Yuan Q, Wu X, Cheng H, Yang C, Wang Y, Wang E, et al. Is Intracranial Pressure Monitoring of Patients With Diffuse Traumatic Brain Injury Valuable? An Observational Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2016 Mar;78(3):361–9.
308. Lee TT, Galarza M, Villanueva PA. Diffuse axonal injury (DAI) is not associated with elevated intracranial pressure (ICP). *Acta Neurochir (Wien)*. 1998;140(1):41–6.
309. Calvi MR, Beretta L, Dell'Acqua A, Anzalone N, Licini G, Gemma M. Early prognosis after severe traumatic brain injury with minor or absent computed tomography scan lesions. *J Trauma*. 2011 Feb;70(2):447–51.
310. O'Sullivan MG, Statham PF, Jones PA, Miller JD, Dearden NM, Piper IR, et al. Role of intracranial pressure monitoring in severely head-injured patients without signs of intracranial hypertension on initial computerized tomography. *J Neurosurg*. 1994 Jan;80(1):46–50.
311. Yanagawa Y, Sakamoto T, Takasu A, Okada Y. Relationship between maximum intracranial pressure and traumatic lesions detected by T2*-weighted imaging in diffuse axonal injury. *J Trauma*. 2009 Jan;66(1):162–5.
312. Chang MC, Jang SH. Corpus callosum injury in patients with diffuse axonal injury: a diffusion tensor imaging study. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(4):339–45.
313. Shiramizu H, Masuko A, Ishizaka H, Shibata M, Atsumi H, Imai M, et al. Mechanism of injury to the corpus callosum, with particular reference to the anatomical relationship between site of injury and adjacent brain structures. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008 Jan;48(1):1–7.
314. Greenberg G, Mikulis DJ, Ng K, DeSouza D, Green RE. Use of diffusion tensor imaging to examine subacute white matter injury progression in moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Dec;89(12 Suppl):S45–50.
315. Kumar R, Husain M, Gupta RK, Hasan KM, Haris M, Agarwal AK, et al. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neuro-cognitive function. *J Neurotrauma*. 2009 Apr;26(4):481–95.
316. Kumar R, Saksena S, Husain M, Srivastava A, Rathore RKS, Agarwal S, et al. Serial changes in diffusion tensor imaging metrics of corpus callosum in moderate traumatic brain injury patients and their correlation with neuropsychometric tests: a 2-year follow-up study. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(1):31–42.
317. Ljungqvist J, Nilsson D, Ljungberg M, Sorbo A, Esbjornsson E, Eriksson-Ritzen C, et al. Longitudinal study of the diffusion tensor imaging properties of the corpus callosum in acute and chronic diffuse axonal injury. *Brain Inj*. 2011;25(4):370–8.
318. Ljungqvist J, Nilsson D, Ljungberg M, Esbjornsson E, Eriksson-Ritzen C, Skoglund T. Longitudinal changes in diffusion tensor imaging parameters of the corpus callosum between 6 and 12 months after diffuse axonal injury. *Brain Inj*. 2017;31(3):344–50.
319. Wang JY, Bakhadirov K, Abdi H, Devous MDS, Marquez de la Plata CD, Moore C, et al. Longitudinal changes of structural connectivity in traumatic axonal injury. *Neurology*. 2011 Aug;77(9):818–26.
320. Pal D, Gupta RK, Agarwal S, Yadav A, Ojha BK, Awasthi A, et al. Diffusion tensor tractography indices in patients with frontal lobe injury and its correlation with neuropsychological tests. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jul;114(6):564–71.
321. Warner MA, Marquez de la Plata C, Spence J, Wang JY, Harper C, Moore C, et al. Assessing spatial relationships between axonal integrity, regional brain volumes, and neuropsychological outcomes after traumatic axonal injury. *J Neurotrauma*. 2010 Dec;27(12):2121–30.

